

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 06.05.2020
Принята к печати 25.07.2020

Контактная информация:
Волчков Егор Васильевич,
лаборант-исследователь отдела
исследования лимфом
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: volchcov.egor@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-198-204

Прогностические маркеры лимфобластной лимфомы

Е.В. Волчков, Ю.В. Ольшанская, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Лимфобластная лимфома (ЛБЛ) – вторая по частоте встречаемости неходжкинская лимфома у детей. Согласно современным представлениям, ЛБЛ и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) рассматривают как проявления одного и того же заболевания, учитывая сходный морфологический субстрат опухоли – Т- и В-лимфобласты. Стандартом терапии ЛБЛ в настоящее время являются ОЛЛ-подобные риск-адаптированные протоколы лечения, позволяющие добиться показателей общей и бессобытийной выживаемости, достигающие 80–90%. Разделение на группы риска основано на стадии заболевания и ответе на терапию индукции. Однако проблема рецидивов/рефрактерного течения заболевания остается серьезной ввиду отсутствия достаточно эффективных терапевтических опций. На сегодняшний день имеется достаточное количество клинических данных, достоверно показывающих, что ряд молекулярно-биологических факторов может быть использован для создания новой системы стратификации на группы риска пациентов с ЛБЛ. Настоящий обзор посвящен анализу различных факторов, которые могут быть ответственны за прогноз ЛБЛ у детей.

Ключевые слова: лимфобластная лимфома, острый лимфобластный лейкоз, неходжкинские лимфомы.

Волчков Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 198–204.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-198-204

Prognostic markers of lymphoblastic lymphoma

E.V. Volchkov, Yu.V. Olshanskaya, N.V. Myakova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Lymphoblastic lymphoma (LBL) is the second most common non-Hodgkin's lymphoma in childhood. According to modern concepts LBL and acute lymphoblastic leukemia (ALL) are considered as manifestations of the same disease given the similar morphological substrate of the tumor – T and B lymphoblasts. The standard for the treatment of LBL is currently ALL-like risk-adapted treatment protocols that allow achieving overall and event-free survival rates of 80–90%. The division into risk groups is based on the stage of the disease and the response to induction therapy. However, the problem of relapse/refractory course of the disease remains a serious problem due to the lack of sufficiently effective therapeutic options. Currently, there is a sufficient amount of clinical data that reliably shows that a number of molecular biological factors can be used to create a new system of into risk groups stratification of patients with LBL. This review focuses on the analysis of various factors that may be responsible for the prognosis of LBL in children.

Key words: lymphoblastic lymphoma, acute lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin lymphoma

Volchkov E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 198–204.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-198-204

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 06.05.2020

Accepted 25.07.2020

Correspondence:
Egor V. Volchkov,
a research technician at the Lymphoma
Research Department, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology, Ministry of Healthcare
of Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: volchcov.egor@yandex.ru

Лимфобластная лимфома (ЛБЛ) – это злокачественное новообразование, развивающееся из предшественников Т-клеток (Т-ЛБЛ) и В-клеток (В-ЛБЛ). Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и ЛБЛ рассматривают как разные проявления одного и того же заболевания [1]. По определению лимфомы от ОЛЛ отличает экстрамедуллярная локализация поражения с менее чем 25% бластных клеток в костном мозге с частотой примерно 1,3 случая на 100 000 человек [2, 3], а среди всех неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей данный тип составляет треть от общего числа [4]. Среди подтипов ЛБЛ значительно чаще выявляется Т-ЛБЛ – 75–80% всех случаев, у 20% пациентов – В-ЛБЛ [5] и примерно в 5% случаев опухолевые

клетки имеют иммунофенотипические черты минимум 2 клеточных линий [6].

Основой для терапии ЛБЛ у детей в 1-й линии являются ОЛЛ-подобные протоколы. При использовании современных риск-адаптированных схем лечения удалось достичь ощутимого прогресса в терапии таких пациентов. Так, долгосрочная общая выживаемость (ОВ) при использовании протоколов группы ВФМ достигает 85–90% [7, 8]. С некоторыми модификациями данные протоколы являются базовыми в Европе, в том числе и в России. Примерно те же показатели выживаемости были достигнуты и при использовании американских схем лечения ОЛЛ группами St. Jude и COG (83–85%) [9, 10], а также другими исследовательскими коллективами. В основе большинства современных протоколов лечения ЛБЛ

лежит проведение интенсивной мультикомпонентной индукционной терапии с последующими консолидирующими курсами с применением высокодозного метотрексата. Применение же краниального облучения в настоящее время ограничено случаями с поражением центральной нервной системы (ЦНС) [11].

Несмотря на успехи терапии 1-й линии, рецидивы ЛБЛ трудно поддаются лечению, особенно Т-ЛБЛ. По данным группы BFM, ОВ пациентов с рецидивами/прогрессией ЛБЛ не превышает 15%, наименьшая ОВ наблюдается при нейрорецидивах [12]. Таким образом, существует необходимость в дальнейшей модификации проводимой терапии для профилактики рецидивов заболевания. Однако только интенсификация лечения не может быть применена ко всем случаям ЛБЛ ввиду существенного увеличения токсичности при имеющихся неплохих показателях ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) в общей когорте пациентов. Более оправданными являются стратификация пациентов на группы риска и применение риск-адаптированного подхода с применением более интенсивных схем терапии в случае высокой вероятности рецидива/рефрактерного течения заболевания. На сегодняшний день основными критериями стратификации на группы риска являются стадия заболевания, а именно степень распространенности, которая основана на классификации St. Jude [13], и ответ на терапию индукции. Эти критерии не учитывают все многообразие течения ЛБЛ, поскольку при одинаковой степени распространенности опухолевого процесса может наблюдаться как рефрактерное течение, так и достижение полной и в перспективе долгосрочной ремиссии. Ответ на индукцию тоже не всегда может предсказать развитие рецидива. Таким образом, существует необходимость в создании более совершенной системы стратификации на группы риска с учетом биологических характеристик опухоли, что в перспективе даст предпосылки для интенсификации или деэскалирования терапии в зависимости от индивидуальных рисков.

Прогностические маркеры лимфобластной лимфомы

Исторически в качестве прогностических маркеров рассматривались такие клинические показатели, как возраст, пол, стадия заболевания, уровень лактатдегидрогеназы и т. д. В отдельных исследованиях была показана корреляция между исходами заболевания и такими параметрами, как возраст [14], пол [15], вовлечение ЦНС [10] и др., однако малое число включенных в исследование пациентов и зачастую противоречивые данные разных исследовательских групп не позволяют серьезно воспринимать данные маркеры в качестве надежных предикторов прогноза при ЛБЛ. В контексте вовлечения ЦНС стоит

сделать оговорку, что в большинстве современных протоколов такие пациенты получают более агрессивную ЦНС-направленную терапию, например краниальное облучение или дополнительные люмбальные пункции, что объясняет отсутствие разницы в исходах. Распространенность процесса или стадию заболевания в качестве прогностического маркера рационально рассматривать только в контексте В-ЛБЛ. Так, в исследовании EURO-LB 02 пациенты с локализованными стадиями заболевания (I/II) имели достоверно лучшую 5-летнюю БСВ по сравнению с распространенными (93% против 67%). Для Т-ЛБЛ различия в ОВ и БСВ показаны не были [8].

Одним из важнейших факторов определения прогноза заболевания является ответ на проводимую терапию. В исследовании EORTC 58881 отсутствие ответа на предфазу было ассоциировано с неблагоприятным исходом заболевания [16]. Однако в других исследованиях эти данные не были подтверждены. По аналогии с ОЛЛ в качестве прогностического маркера можно рассматривать сокращение опухоли после завершения индукции (фазы Ia в BFM-подобных протоколах). В данном случае используются международные критерии ответа на терапию детских НХЛ, принятые в 2015 г. [17]. В контексте ЛБЛ достаточно сокращения опухолевой массы на 35% на 33-й день индукции, что определено стандартными лучевыми методами исследования. Общим с ОЛЛ показателем является морфологическая ремиссия в костном мозге (менее 5% бластных клеток). Проблема данного подхода заключается в том, что он не позволяет модифицировать терапию на момент начала индукции, и пациенты с отсутствием ответа/прогрессией заболевания имеют экстремально низкие показатели ОВ даже на высокоинтенсивных схемах лечения, согласно данным группы BFM [12]. Кроме того, не решается проблема рецидивов. В данном контексте перспективным может быть использование позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в качестве метода визуализации остаточного образования, что может помочь в дифференцировке между резидуальной фиброзно-некротической массой и живой опухолевой тканью и формировании более достоверных критериев ремиссии заболевания. Однако отсутствие каких-либо достоверных клинических исследований не позволяет рекомендовать основываться только на данном методе.

Учитывая общность происхождения ОЛЛ и ЛБЛ, а также применение ОЛЛ-подобных протоколов терапии, появляется все больше клинических данных, демонстрирующих важную роль минимальной остаточной/резидуальной (МОБ) или минимальной диссеминированной (МДБ) болезни в качестве прогностического маркера при ЛБЛ. В

качестве основных методов используются проточная цитометрия (определение аберрантного иммунофенотипа) образцов костного мозга и периферической крови или различные диагностические платформы на основе технологии полимеразной цепной реакции (детекция клональных перестроек Т-клеточного рецептора (TCR) или реаранжировок цепей иммуноглобулинов). Так, по данным группы COG, наличие МДБ в костном мозге более 1% на этапе диагностики и проведения индукционной терапии, измеренной с помощью проточной цитометрии, ассоциировано с худшей БСВ у пациентов с Т-ЛБЛ [18]. При этом результаты измерения уровня МДБ в крови и костном мозге были сопоставимы. Другие исследования не выявили статистически значимой корреляции уровня МОБ, МДБ и клинических исходов, вероятно, по причине малого числа включенных пациентов [19, 20]. Однако измерение уровня МДБ на диагностическом этапе может быть оправдано для выявления поражения костного мозга с большей чувствительностью по сравнению с традиционными морфологическими методами. Группой AIEOP было показано, что при использовании мультипараметрической проточной цитометрии опухолевое поражение костного мозга удается обнаружить у 50% пациентов по сравнению с 20%, выявленными при стандартном морфологическом исследовании [21]. Важной составляющей определения МДБ также может быть обнаружение опухолевых клеток в ликоре в качестве маркера поражения ЦНС или рисков ЦНС-рецидива. Было показано, что использование проточной цитометрии для обнаружения опухолевых клеток в спинномозговой жидкости имеет прогностическое значение у детей с ОЛЛ [22, 23]. Учитывая, что рецидивы ЛБЛ, в том числе и ЦНС, имеют крайне неблагоприятный прогноз [12], использование данного метода может иметь важное прогностическое значение, однако отсутствие достаточного количества клинических данных о применении различных методов детекции МДБ не позволяет с уверенностью говорить об их клинической значимости в настоящее время.

Совершенно новым направлением в детекции МДБ/МОБ при НХЛ может быть использование метода секвенирования нового поколения (NGS), чувствительность которого ограничена только техническими возможностями конкретной лаборатории и количеством/качеством исследуемого материала. А в сочетании с детекцией клональных перестроек тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов (Ig) вместе с перестройками TCR данный метод имеет и большую специфичность по сравнению с проточной цитометрией [24, 25]. Недавно разработанный новый метод детекции МОБ/МДД, основанный на сочетании качественного и коли-

чественного обнаружения клональных перестроек Ig/TCR, может быть с успехом применен для этих целей с заявленной чувствительностью до 10^{-6} [26]. Принципиальным отличием данного метода является еще и то, что он позволяет детектировать перестройки альфа-цепи TCR, что недоступно остальным методам на основе NGS [27].

Молекулярно-биологические маркеры высокого риска

Имунофенотипирование опухолевых клеток необходимо при определении линейности ЛБЛ. Имунофенотипически ЛБЛ неотличима от ОЛЛ и так же, как при остром лейкозе, могут быть выявлены относительно редкие варианты ЛБЛ, которые традиционно ассоциируют с неблагоприятным прогнозом. К таким подтипам могут быть отнесены ЛБЛ из ранних предшественников Т-клеток (рТп-ЛБЛ) и ЛБЛ с маркерами разных клеточных линий (миелоидной, Т-ЛБЛ, В-ЛБЛ – М/Т/В-ЛБЛ). Группой COG были представлены результаты терапии 7 пациентов с рТп-ЛБЛ. Учитывая малое количество случаев, получить статистически достоверные различия с группой пациентов с Т-ЛБЛ не удалось, однако больные с рТп-ЛБЛ имели тенденцию к более низкой БСВ [28]. Наличие ЛБЛ со смешанным фенотипом также может говорить о высоком риске прогрессии/рецидива заболевания. В исследование EURO-LB 02 были включены 11 таких пациентов (7 – с В/М-ЛБЛ и по 2 – с Т/М-ЛБЛ и Т/В-ЛБЛ). Учитывая малое число пациентов, также не удалось получить достоверные данные о влиянии этого маркера на исходы терапии [29]. Однако в ретроспективном исследовании группы ALL-BFM дети с лейкозом/лимфомой со смешанным фенотипом имели значительно худшую БСВ по сравнению с общей когортой пациентов [30].

Помимо иммунофенотипических маркеров ЛБЛ и ОЛЛ объединяет еще и спектр генетических изменений, выявляемых различными молекулярно-генетическими методами. При цитогенетическом исследовании у половины пациентов с Т-клеточным ОЛЛ (Т-ОЛЛ) находят рекуррентные хромосомные транслокации. Большинство этих транслокаций происходят с участием локусов генов *TCR TRA/TRD* (на хромосоме 14q11) или *TRB* (на хромосоме 7q34), что приводит к дисрегуляции экспрессии таких генов-партнеров, как *MYC*, *TAL1*, *LYL1*, *LMO1* и кластеров генов *LMO2*, *TLX1*, *TLX3*, *HOXA* путем их юкстапозиции с регуляторным регионом генов *TCR*. Такие транслокации определяют генетические подтипы Т-ОЛЛ [31]. Также возможны и другие хромосомные поломки с делециями хромосомных регионов 6q, 9p21, мутациями в генах *NOTCH1*, *FBXW7*, дупликацией *MYB* и др. [32, 33].

По сравнению с Т-ОЛЛ цитогенетические поломки при Т-ЛБЛ охарактеризованы достаточно плохо, особенно у детей и подростков [34]. Современные данные указывают на то, что мутации, свойственные Т-ОЛЛ, могут также встречаться и при Т-ЛБЛ [1]. Также считается, что одним из основных патогенетических событий в генезе Т-ЛБЛ, как и при Т-ОЛЛ, является гиперактивация NOTCH1-сигнального пути, которая возникает в результате мутаций в генах *NOTCH1* и *FBXW7*, которые наблюдаются более чем в 50% случаев [20, 35].

В последнее время публикуется все больше данных, показывающих прогностическую роль различных генетических событий в прогнозе ОЛЛ. Так, было показано прогностическое значение мутаций в генах *NOTCH1* и *FBXW7* и неблагоприятное – в генах *N/K-RAS* (MEK-сигнальный каскад) и *PTEN* (PI3K-путь) [36, 37] при Т-ОЛЛ, а также мутаций в генах-регуляторах клеточной дифференцировки при В-клеточном ОЛЛ (В-ОЛЛ), например в *IKZF1*, *CDKN2A/2B*, *BTG1*, *PAX5* и др. [38, 39]. Учитывая биологическую схожесть ОЛЛ и ЛБЛ, прогностическая роль данных мутаций исследуется и при ЛБЛ. Опубликованы первые данные, показывающие прогностическое значение мутаций в генах *NOTCH1*, *FBXW7*, *PTEN* при Т-ЛБЛ [35, 40]. Основываясь на имеющихся данных, в августе 2019 г. группой BFM было инициировано первое рандомизированное мультицентровое исследование LBL-2018, имеющее цель показать прогностическое значение описанных выше мутаций при Т-ЛБЛ, с использованием нового генетического классификатора и интенсифицированных схем терапии [41].

По данным исследования EURO-LB02, мутации в NOTCH1-сигнальном пути ассоциированы с достоверно лучшей БСВ пациентов с Т-ЛБЛ по сравнению с группой без данных мутаций [20]. Белок NOTCH1 является трансмембранным пептидом, включающим внеклеточные домены с EGF-подобными повторами для связывания с лигандом, и внутриклеточный домен, выполняющий функцию трансдукции сигнала. После связывания с лигандом, например Jagged, происходят протеолитическое отщепление внутриклеточного домена и транспортировка его в ядро клетки, после чего происходит активация генов-мишеней. Сигнальный путь NOTCH1 эволюционно консервативен и играет важную роль в регуляции развития, дифференцировки и апоптоза Т-клеток. Активирующие мутации гена *NOTCH1* приводят к гиперактивации данного сигнального пути [32]. Ген *FBXW7* кодирует субъединицу комплекса E3-убиквитинлигазы, ответственного за деградацию целевых молекул, в том числе и NOTCH1. Ингибирующие мутации в гене *FBXW7* приводят к потере возможности для распознавания активированного пути

NOTCH1 и его гиперактивации [42]. Прогностическую значимость может иметь и ген *KMT2D*, который также участвует в NOTCH1-сигнальном пути. Инактивирующие мутации в гене *KMT2D* приводят к нарушению функции комплекса MLL4/KMT2D, выполняющего ко-активаторную функцию для SHARP-фактора, который с помощью белка RBP-J осуществляет активацию целевых генов NOTCH1-пути [43]. По неопубликованным данным, представленным V. Minard-Colin на собрании группы EICNHL в ноябре 2019 г. в Гетеборге, инактивирующие мутации в гене *KMT2D* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом у детей с Т-ЛБЛ. Другим геном, мутации в котором считаются прогностически неблагоприятными, является *PTEN*. Он является негативным регулятором PI3K-АКТ-пути, повышение активности которого играет значимую роль в развитии Т-ОЛЛ [44]. Результаты группы BFM показывают, что инактивирующие мутации в гене *PTEN* ассоциированы с достоверно худшей безрецидивной выживаемостью и более высокой частотой прогрессии/рецидива заболевания у детей с Т-ЛБЛ [40]. Сложность в понимании биологической роли гена *PTEN* в течении ЛБЛ заключается в том, что другие активирующие мутации в PI3K-АКТ-пути, например в генах *PIK3R1* и *PIK3CA*, не обладают столь выраженным негативным эффектом. Более того, активация NOTCH1-сигнального пути вызывает снижение активности PTEN [44]. Однако сочетание с активирующими мутациями *NOTCH1* полностью нивелирует негативное воздействие инактивирующих мутаций *PTEN* [40]. По всей видимости, механизм негативного воздействия мутаций *PTEN* при Т-ЛБЛ не ограничивается гиперактивацией PI3K-АКТ-пути, а реализуется через дополнительные механизмы.

RAS-сигнальный путь также задействуется в развитии Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Предлагаемые генетические классификаторы показывают, что наличие активирующих мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* могут быть ответственны за неблагоприятный прогноз при Т-ОЛЛ [36, 45]. Однако малое количество опубликованных случаев ЛБЛ с этими мутациями не позволяет с уверенностью говорить об их прогностическом значении при данном заболевании, но учитывая биологическую схожесть с Т-ОЛЛ, статус генов *KRAS* и *NRAS* может быть важным фактором прогноза и в перспективе – основанием для выбора таргетной терапии [46].

Помимо точечных мутаций более крупные генетические события могут быть важными прогностическими маркерами. В частности, потеря гетерозиготности (LOH) по участку 6-й хромосомы (6q14–q24) является сильным маркером негативного прогноза у детей с Т-ЛБЛ [35, 47, 48]. При этом авторы указывают на регион 6q16 как на наиболее прогностически значимый. Важно отметить, что

большую значимость может нести и регион 6q15, на котором располагается ген *CASP8AP2 (FLASH)*, его делеция также описана в качестве негативного маркера у детей с Т-ЛБЛ [20]. В данной работе авторы исследовали влияние различных реаранжировок TCR на прогноз заболевания. Как и при Т-ОЛЛ [49], отсутствие биаллельной делеции (ABD) гамма-локуса TCR (TRG) было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у детей с Т-ЛБЛ [20]. Данный факт объясняется тем, что ABD TRG соответствует стадии раннего тимокита перед V(D)/J-рекомбинацией, что коррелирует с худшей БСВ у детей с Т-ОЛЛ [49].

При В-ЛБЛ принципиальное значение имеет определение специфических для В-ОЛЛ транслокаций, таких как KMT2A-реаранжировки [50], t(9;22)(q34;q11) [51], t(1;19)(q23;p13) [52] и др., а также изменение числа копий генов-регуляторов лимфопоэза, таких как *IKZF1*, *PAX5*, *CDKN2A/2B* и др. Как показывают недавние исследования, спектр делеций в данных генах при В-ЛБЛ аналогичен В-ОЛЛ [53]. Таким образом, может оказаться оправданным применение предложенных для В-ОЛЛ генетических классификаторов, особенно в случае отсутствия повторяющихся хромосомных реаранжировок [38, 39].

Дискуссия

Применение современных риск-адаптированных ОЛЛ-направленных протоколов привело к существенному увеличению выживаемости у детей как с ОЛЛ, так и с ЛБЛ. Однако рецидивы заболевания представляют собой нерешенную проблему с ограниченным количеством эффективных схем терапии. Применяемая при терапии детских ЛБЛ традиционная для НХЛ система стратификации не учитывает биологические особенности опухоли и имеет слабое прогностическое значение при Т-клеточном варианте ЛБЛ. Биологическая общность между ОЛЛ и ЛБЛ и накопленные клинические данные позволяют утверждать, что ряд прогностических маркеров, в том числе и молекулярно-генетических, характерных для ОЛЛ, могут быть применены и при ЛБЛ. В 2019 г. стартовал международный исследовательский протокол LBL-2018, в котором пациенты без мутаций в генах *NOTCH1* и *FBXW7* относятся к высокой группе риска с рандомизацией на ветвь с более интенсивной терапией. В рамках протокола планируется исследовать прогно-

стическое значение и других молекулярно-биологических маркеров [41]. Очевидно, что по мере накопления клинических данных может возникнуть необходимость в создании генетического классификатора для выделения отдельных молекулярно-биологических подгрупп среди пациентов с ЛБЛ для подбора оптимальной терапии. Наиболее подходящими маркерами для Т-ЛБЛ, помимо описанных выше *NOTCH1* и *FBXW7*, являются определение мутационного статуса генов *PTEN*, *N/K-RAS*, потери гетерозиготности 6q, а при В-ЛБЛ – выявление различных хромосомных перестроек и мутаций, характерных для В-ОЛЛ.

Помимо разделения на молекулярно-генетические подгруппы, современные риск-адаптированные протоколы для лечения ОЛЛ отличает мониторинг ответа на проводимую терапию с использованием проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических методов (полимеразная цепная реакция, высокопроизводительное секвенирование). Для ЛБЛ данные методики могут также найти свое место в современных протоколах терапии. Так, детекция МДБ или МОБ в крови и костном мозге в сочетании с проточной цитометрией спинномозговой жидкости может быть важным дополнительным фактором для констатации ремиссии заболевания. Нерешенным вопросом также является применение различных методов визуализации, традиционно используемых для оценки ответа при лимфомах. Так, на сегодняшний день нет рекомендаций о применении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, у детей с ЛБЛ, хотя данный метод представляется крайне перспективным для констатации ремиссии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Volchikov E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2574-1636>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

- Arber D., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127 (20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
- Dores G., Devesa S., Curtis R., Linet M.S., Morton L.M., et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood* 2012; 119 (1): 34–43. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347872
- Sant M., Allemani C., Tereanu C., De Angelis R., Capocaccia R., Visser O., et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116 (19): 3724–34. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282632
- Burkhardt B., Zimmerman M., Oschlies I., Niggli F., Mann G., Parwaresch R., et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005; 131 (1): 39–49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05735.x
- Oschlies I., Burkhardt B., Salaverria I., Rosenwald A., d'Amore E.S.G., Szczepanowski M., et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica* 2011; 96 (2): 262–8. DOI: 10.3324/haematol.2010.030809
- WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon. IARC. 2008.
- Reiter A., Schrappe M., Ludwig W., Tiemann M., Parwaresch R., Zimmermann M., et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95 (2): 416–21.
- Landmann E., Burkhardt B., Zimmermann M., Meyer U., Woessmann W., Klapper W., et al. Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. *Haematologica* 2017; 102 (12): 2086–96. DOI: 10.3324/haematol.2015.139162
- Sandlund J., Pui C.H., Zhou Y., Behm F.G., Onciu M., Razzouk B.I., et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia* 2009; 23 (6): 1127–30. DOI: 10.1038/leu.2008.400
- Abromowitch M., Termuhlen A., Chang M., High-Dose Methotrexate and Early Intensification of Therapy Do Not Improve 3 Year EFS in Children and Adolescents with Disseminated Lymphoblastic Lymphoma. Results of the Randomized Arms of COG A5971. *Blood* 2008; 112 (11): 3610. DOI: 10.1182/blood.V112.11.3610.3610
- Burkhardt B., Woessmann W., Zimmermann M., Kontny U., Vormoor J., Doerffel W., et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 491–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.2707
- Burkhardt B., Reiter A., Landmann E., Lang P., Lassay L., Dickerhoff R., et al. Poor Outcome for Children and Adolescents With Progressive Disease or Relapse of Lymphoblastic Lymphoma: A Report From the Berlin-Frankfurt-Muenster Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (20): 3363–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367
- Murphy S. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980; 7 (3): 332–9.
- Tubergen D., Krailo M., Meadows A., Rosenstock J., Kadin M., Morse M., et al. Comparison of treatment regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13 (6): 1368–76. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.6.1368
- Burkhardt B., Oschlies I., Klapper W., Zimmermann M., Woessmann W., Meinhardt A., et al. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia* 2011; 25 (1): 153–60. DOI: 10.1038/leu.2010.245
- Uyttebroeck A., Suciu S., Laureys G., Robert A., Pacquement H., Ferster A., et al. Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *Eur J Cancer* 2008; 44 (6): 840–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.02.011
- Sandlund J., Guillerman R., Perkins S., Pinkerton C.R., Rosolen A., Patte C., et al. International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria. *J Clin Oncol* 2015; 33 (18): 2106–11. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0745
- Coustan-Smith E., Sandlund J., Perkins S., Chen H., Chang M., Abromowitch M., et al. Minimal Disseminated Disease in Childhood T-Cell Lymphoblastic Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3533–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1318
- Stark B., Avigad S., Luria D., Manor S., Reshef-Ronen T., Avrahami G., et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (1): 20–5. DOI: 10.1002/pbc.21823
- Callens C., Baleyrier F., Lengline E., Abdelali R.B., Petit A., Villarese P., et al. Clinical impact of NOTCH1 and/or FBXW7 mutations, FLASH deletion, and TCR status in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (16): 1966–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7661
- Mussolin L., Buldini B., Lovisa F., Carraro E., Disarò S., Nigro L.L., et al. Detection and role of minimal disseminated disease in children with lymphoblastic lymphoma: The AIEOP experience. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (11): 1906–13. DOI: 10.1002/pbc.25607
- Thastrup M., Marquart H., Levinsen M., Grell K., Abrahamsson J., Albertsen B.K., et al. Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Leukemia* 2020; 34 (2): 336–46. DOI: 10.1038/s41375-019-0570-1
- Popov A., Henze G., Verzhbitskaya T., Roumiantseva J., Lagoyko S., Khlebnikova O., et al. Absolute count of leukemic blasts in cerebrospinal fluid as detected by flow cytometry is a relevant prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (5): 1331–9. DOI: 10.1007/s00432-019-02886-3
- Brüggemann M., Schrauder A., Raff T., Pfeifer H., Dworzak M., Ottman O.G., et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24 (3): 521–35. DOI: 10.1038/leu.2009.268
- Brüggemann M., Kotrová M., Knecht H., Bartram J., Boudjogha M., Bystry V., et al. Standardized next-generation sequencing of immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations for MRD marker identification in acute lymphoblastic leukaemia: a EuroClonality-NGS validation study. *Leukemia* 2019; 33 (9): 2241–53. DOI: 10.1038/s41375-019-0496-7
- Комков А.Ю., Мирошниченко А.М., Ольшанская Ю.В., Мякова Н.В., Дьяко-

- нова Ю.Ю., Минервина А.А. и др. Детекция перестроек иммуноглобулиновых генов при острых лимфобластных лейкозах с использованием высокопроизводительного секвенирования нового поколения. *Гематология и трансфузиология* 2016; 61 (4): 200–204. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-200-204
27. Komkov A., Miroshnichenkova A., Nugmanov G., Popov A., Pogorelyy M., Zapletalova E., et al. High-throughput sequencing of T-cell receptor alpha chain clonal rearrangements at the DNA level in lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 2020; 188 (5): 723–31. DOI: 10.1111/bjh.16230
 28. Patel J., Smith L., Anderson J., Abromowitch M., Campana D., Jacobsen J., et al. The immunophenotype of T-lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 2012; 159 (4): 454–61. DOI: 10.1111/bjh.12042
 29. Oschlies I., Burkhardt B., Chassagne-Clement C., d'Amore E.S., Hansson U., Hebeda K., et al. Diagnosis and immunophenotype of 188 pediatric lymphoblastic lymphomas treated within a randomized prospective trial: experiences and preliminary recommendations from the European childhood lymphoma pathology panel. *Am J Surg Pathol* 2011; 35 (6): 836–44. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318213e90e
 30. Gerr H., Zimmermann M., Schrappe M., Dworzak M., Ludwig W.-D., Bradtke J., et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol* 2010; 149 (1): 84–92. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08058.x
 31. Olshanskaya Y., Kazakova A., Tsaur G., Zerkalenskaya E., Soldatkina O., Aprelova E., et al. Clinical significance of cytogenetic changes in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the multicenter group Moscow-Berlin (MB). *Leuk Lymphoma* 2019; 60 (2): 426–32. DOI: 10.1080/10428194.2018.1485904
 32. Aifantis I., Raetz E., Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 (5): 380–90. DOI: 10.1038/nri2304
 33. Park M., Taki T., Oda M. FBXW7 and NOTCH1 mutations in childhood T cell acute lymphoblastic leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2009; 145 (2): 198–206. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07607.x
 34. Burkhardt B., Hermiston M. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol* 2019; 185 (6): 1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793
 35. Bonn B., Rohde M., Zimmermann M., Dworzak M., Ludwig W.-D., Bradtke J., et al. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood* 2013; 121 (16): 3153–60. DOI: 10.1182/blood-2012-12-474148
 36. Trinquand A., Tanguy-Schmidt A., Ben Abdelali R., Lambert J., Beldjord K., Lengliné E., et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (34): 4333–42. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5292
 37. Petit A., Trinquand A., Chevret S., Balzerini P., Cayuela J.-M., Grardel N., et al. Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018; 131 (3): 289–300. DOI: 10.1182/blood-2017-04-778829
 38. Moorman A., Enshaie A., Schwab C., Wade R., Chilton L., Elliott A., et al. A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 124 (9): 1434–44. DOI: 10.1182/blood-2014-03-562918
 39. Stanulla M., Dagdan E., Zaliouva M., Möricke A., Palmi C., Cazzaniga G., et al. IKZF1plus Defines a New Minimal Residual Disease-Dependent Very-Poor Prognostic Profile in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36 (12): 1240–9. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.3617
 40. Balbach S., Makarova O., Bonn B., Zimmermann M., Rohde M., Oschlies I., et al. Proposal of a genetic classifier for risk group stratification in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals differences from adult T-cell lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2016; 30 (4): 970–3. DOI: 10.1038/leu.2015.203
 41. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04043494
 42. O'Neil J., Grim J., Strack P., Rao S., Tibbitts D., Winter C., et al. FBW7 mutations in leukemic cells mediate NOTCH pathway activation and resistance to gamma-secretase inhibitors. *J Exp Med* 2007; 204 (8): 1813–24. DOI: 10.1084/jem.20070876
 43. Oswald F., Rodriguez P., Giaimo B., Antonello Z.A., Mira L., Mittler G., et al. A phospho-dependent mechanism involving NCoR and KMT2D controls a permissive chromatin state at Notch target genes. *Nucleic Acids Res* 2016; 44 (10): 4703–20. DOI: 10.1093/nar/gkw105
 44. Palomero T., Dominguez M., Ferrando A. The role of the PTEN/AKT Pathway in NOTCH1-induced leukemia. *Cell Cycle* 2008; 7 (8): 965–70. DOI: 10.4161/cc.7.8.5753
 45. Petit A., Trinquand A., Chevret S. Oncogenetic Risk Classification Based on NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN Mutation Profiles Improves Outcome Prediction in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, Treated According to the Fralle 2000 T Guidelines. *Blood* 2016; 128 (22): 1083. DOI: 10.1182/blood.V128.22.1083.1083
 46. Irving J., Matheson E., Minto L., Blair H., Case M., Halsey C., et al. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. *Blood* 2014; 124 (23): 3420–30. DOI: 10.1182/blood-2014-04-531871
 47. Burkhardt B., Bruch J., M Zimmermann M., Strauch K., Parwaresch R., Ludwig W.-D., et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14–q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2006; 20 (8): 1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275
 48. Burkhardt B., Moericke A., Klapper W., Greene F., Salzburg J., Damm-Welk C., et al. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (3): 451–61. DOI: 10.1080/10428190701824551
 49. Yang Y., Hsiao C., Chen H., Lin K.-H., Jou S.-T., Chen J.-S., et al. Absence of biallelic TCRγ deletion predicts induction failure and poorer outcomes in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (6): 846–51. DOI: 10.1002/pbc.24021
 50. Larish A., Dolan M., Casey T., Perkins J. Bilateral ovarian B-lineage lymphoblastic lymphoma with MLL gene rearrangement: a novel case in infancy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37 (4): e215–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000296
 51. Boddu P., Yin C., Kanagal-Shamanna R., Tang G., Thakral B., Kadia T., et al. An Unsuspected Finding of t(9;22): A Rare Case of Philadelphia Chromosome-Positive B-Lymphoblastic Lymphoma. *Case Rep Hematol* 2017; 2017: 2413587. DOI: 10.1155/2017/2413587
 52. Kubota-Tanaka M., Osumi T., Miura S., Tsujimoto H., Imamura T., Nishimura A., et al. B-lymphoblastic lymphoma with TCF3-PBX1 fusion gene. *Haematologica* 2019; 104 (1): e35–37. DOI: 10.3324/haematol.2018.199885
 53. Meyer J., Zhou D., Mason C., Downie J.M., Rodic V., Abromowitch M., et al. Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (7). DOI: 10.1002/pbc.26363