

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии

*Т.Т. Валиев, А.В. Попа, А.С. Левашов, Е.С. Беляева,
Н.С. Куличкина, Б.В. Курдюков, Р.С. Равшанова,
Г.Л. Менткевич*

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Каширское ш., д. 24, Российская Федерация, 115478

Non-Hodgkin's Lymphomas in Children: 25-Year Clinical Experience

*TT Valiev, AV Popa, AS Levashov, ES Belyaeva,
NS Kulichkina, BV Kurdyukov, RS Ravshanova,
GL Mentkevich*

Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. Современные программы полихимиотерапии, в основе которых лежит дифференцированный риск-адаптированный подход, позволили рассматривать неходжкинские лимфомы (НХЛ), ранее считавшимися фатальными, как потенциально излечимые заболевания. Цель настоящей работы — обобщение и анализ результатов лечения НХЛ за 25-летний период.

Методы. В исследование включено 246 больных, получавших лечение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ за 25 лет: с 01.04.1991 по 01.06.2016. При В-клеточных НХЛ ($n = 130$) использовались программы В-NHL-BFM 90/95, а также модифицированная программа В-NHL-BFM 95 (включен ритуксимаб). Больным лимфобластными лимфомами ($n = 75$) лечение проводилось по протоколам ALL-mBFM 90/95 и ALL IC-BFM 2002. При анапластической крупноклеточной лимфоме (АККЛ) 21 больной получил лечение по протоколу В-NHL-BFM 90/95, 20 — по программе НИИ ДОГ-АККЛ-2007.

Результаты. С учетом клинико-иммунологических особенностей АККЛ авторами был разработан оригинальный протокол НИИ ДОГ-АККЛ-2007. Особое внимание уделялось возможности модификации стандартных программ лечения НХЛ из зрелых В-клеток (В-НХЛ) путем включения ритуксимаба. Показана эволюция в назначении ритуксимаба при В-НХЛ и возможность редукции общего числа блоков полихимиотерапии при поздних стадиях опухоли без снижения результатов лечения.

Заключение. Полученные данные позволяют считать, что внедрение достижений онкоиммунологии, молекулярной биологии и цитогенетики станет основой последующей модификации существующих программ терапии НХЛ.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, Т- и В-лимфобластные лимфомы, лечение, дети.

ABSTRACT

Background & Aims. Current polychemotherapeutic protocols based on differentiated and risk-adopted approaches permitted to consider non-Hodgkin's lymphomas (NHL) potentially curable diseases although they had been considered fatal previously. The aim of this study is to summarize and analyze outcomes of NHL therapy over a 25-year period.

Methods. 246 patients were enrolled in the study. They were treated in the department of chemotherapy of hemoblastoses in the Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology under the NN Blokhin Russian Cancer Research Center over the period of 25 years: from April 1, 1991, till June 1, 2016. B-NHL-BFM 90/95 protocols and a modified B-NHL-BFM 95 protocol (with rituximab) were used for B-cell NHLs ($n = 130$). Patients with lymphocytic leukemia ($n = 75$) were treated using ALL-mBFM 90/95 and ALL IC-BFM 2002 protocols. 21 patients with anaplastic large cell lymphomas (ALCL) received treatment according to the B-NHL-BFM 90/95 protocol, and 20 patients received the НИИ ДОГ-АККЛ-2007 protocol.

Results. Taking into account clinical and immunological characteristics of ALCL, the authors invented an original НИИ ДОГ-АККЛ-2007 protocol. Special attention was paid to potential modification of standard treatment regimens for B-cell NHL by adding rituximab. The article demonstrates the evolution in prescription of rituximab for B-cell NHL and possibilities for reduction of the total number of polychemotherapy cycles for late-stage tumors without deterioration of treatment outcomes.

Conclusion. The obtained results permit to conclude that introduction of achievements of oncoimmunology, molecular biology, and cytogenetics will become the basis for further modification of existing treatment options for NHL.

Keywords: Burkitt lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, anaplastic large-cell lymphoma, primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, T- and B-cell lymphoblastic lymphomas, treatment, children.

Получено: 12 июня 2016 г.**Принято в печать:** 17 июня 2016 г.**Received:** June 12, 2016**Accepted:** June 17, 2016

Для переписки: Тимур Теймуразович Валиев, д-р мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-98-69; e-mail: timurvaliev@mail.ru

Для цитирования: Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология. 2016;9(4):420–37.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437

For correspondence: Timur Teimurazovich Valiev, DSci, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel: +7(499)324-98-69; e-mail: timurvaliev@mail.ru

For citation: Valiev TT, Popa AV, Levashov AS, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas in Children: 25-Year Clinical Experience. Clinical oncology. 2016;9(4):420–37 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437

ВВЕДЕНИЕ

В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008) неходжкинские лимфомы (НХЛ) представлены как крайне гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, включающая более 60 самостоятельных, нозологически очерченных иммуноморфологических вариантов опухоли. В детском возрасте встречаются преимущественно высокоагрессивные НХЛ, которые отличаются от лимфом у взрослых по ряду иммуноморфологических и цитогенетических характеристик. Неслучайно в классификации ВОЗ (2008) появились лимфомы из клеток маргинальной зоны и фолликулярная, педиатрический тип [1].

Наиболее частые НХЛ у детей следующие: лимфома Беркитта (ЛБ), на которую приходится до 38–43 % всех НХЛ, Т- и В-лимфобластные (ЛБЛ) — 29 %, диффузная В-крупноклеточная (ДВКЛ) — 13 %, анапластическая крупноклеточная (АККЛ) — 10–15 % и первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная (ПМВКЛ) — 4 % [2, 3].

Первые попытки терапии НХЛ не учитывали иммуноморфологические особенности опухоли и клинические факторы прогноза. Так, монотерапия ЛБ циклофосфамидом позволяла получить непродолжительные ремиссии у 45 % больных с I–III стадией. При IV стадии ЛБ циклофосфамид оказался неэффективным, и все больные умирали в течение нескольких месяцев. Программы терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) существенно не улучшили показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) больных ЛБ, которая составляла при этих протоколах около 30 % [4, 5]. Полихимиотерапия (ПХТ) по схемам СНОР и СНОР-подобным привела к кратковременным ремиссиям лишь в 40 % наблюдений [6].

Неудовлетворительные результаты лечения по СНОР-подобным программам заставили пересмотреть принципы терапии НХЛ с учетом клинико-биологических данных. Примером интеграции достижений иммунологии опухолевой клетки в клиническую практику стала разработка группой ВФМ (Берлин-Франкфурт-Мюнстер) протоколов дифференцированной терапии. Было показано, что терапия Т- и В-ЛБЛ должна проводиться по протоколам лечения ОЛЛ, поскольку опухолевый субстрат при данных нозологических формах идентичен. Для НХЛ из зрелых В-клеток (В-НХЛ) были разработаны многокомпонентные блоковые программы, включающие химиопрепараты с различным механизмом действия (метотрексат, циклофосфамид/ифосфамид, доксорубин, винкристин, цитарабин, этопозид, дексаметазон). Данный подход применим для всех вариантов В-НХЛ (ЛБ, ДВКЛ, ПМВКЛ)

в связи с одинаково агрессивным клиническим течением заболевания, преобладанием поздних стадий/групп риска и происхождением В-НХЛ из зрелых В-клеток. Иммунологические особенности, сближающие В-НХЛ и позволяющие проводить унифицированное лечение, — это экспрессия зрелоклеточных маркеров В-клеток (CD19, CD20, CD22) у 100 % больных В-НХЛ, присутствие CD10 практически в 100 % случаев ЛБ и в 87 % ДВКЛ (GCB-вариант, преобладающий в детском возрасте), высокие показатели Ki-67. В протоколы В-NHL-BFM 86, 90, 95 и 2004 включались пациенты с ЛБ, ДВКЛ и ПМВКЛ. Программы терапии, предложенные группой ВФМ, состоят из циторедуктивной префазы, проведение которой направлено на уменьшение опухолевой массы, и 5-дневных блоков, обеспечивающих дальнейший циторедуктивный и консолидирующий эффекты. Данные программы предполагают введение в высоких дозах метотрексата (5000 мг/м²) и цитарабина (3000 мг/м² 2 раза в сутки) [7].

Поддержка и реализация идеи блоковой терапии В-НХЛ нашли отражение в работах французской группы, разработавшей протокол LMB, при использовании которого 3-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 73–87 % [8].

Современные высокоинтенсивные многокомпонентные протоколы (LMB 96, В-NHL-BFM 90/95) позволяют получить полные ремиссии (ПР) у 100 % больных с 1–2-й группой риска, что при медиане наблюдения 4–5 лет может свидетельствовать о выздоровлении пациентов. В данных программах лечения больные стратифицируются на терапевтические группы риска с учетом не только стадии, но и некоторых клинических характеристик заболевания (поражение костного мозга и ЦНС), а также показателей биологической активности опухоли — уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке. Несмотря на проведение риск-адаптированной терапии, результаты лечения поздних стадий (III–IV) и групп риска (3–4-я) нуждаются в улучшении (табл. 1).

Современные протоколы ПХТ являются универсальными для всей гетерогенной группы В-НХЛ. Результаты лечения В-НХЛ при различных иммуноморфологических вариантах опухоли свидетельствуют о том, что отдаленные результаты лечения больных с поздними стадиями ЛБ несколько лучше, чем у больных ДВКЛ и ПМВКЛ (табл. 2 и 3).

ДВКЛ в детском возрасте встречается значительно реже по сравнению с ЛБ и составляет около 10–13 % всех НХЛ [2, 3, 17]. В связи с этим не все исследователи выделяют отдельно результаты лечения поздних стадий ДВКЛ и приводят общие результаты по протоколу терапии (табл. 3).

Таблица 1. Результаты лечения В-НХЛ у детей по различным протоколам полихимиотерапии

Протокол	Стадия	БСВ, %	Источник
СНОР	I–II	72,73	[9, 10]
	III–IV	37,82	
СНОР + HD-MTX	I–II	83,33	[10]
	III–IV	41,67	
BFM 90	I–II	100	[7]
	III–IV	77,04	
BFM 95	I–IV	81,1 ± 4,0	[11]
LMB 89	III	80,0	[9]
	IV с поражением КМ по типу В-ОЛЛ	68,0	
	ЦНС+	73,0	
FAB/LMB 96	I–IV	88 ± 1	[12]
UK CCSG 9002	III–IV с поражением КМ по типу В-ОЛЛ	75,0	[13]
POG 9517	III–IV	79 ± 9	[14]
	Поражение КМ по типу В-ОЛЛ	65 ± 8	
	Поражение ЦНС	64 ± 13	

Медиана наблюдения 2–5 лет.

БСВ — бессобытийная выживаемость; КМ — костный мозг.

Таблица 2. Результаты современной терапии поздних стадий лимфомы Беркитта у детей

Протокол	Стадия	3-летняя БСВ, %	Источник
HiC-COM	III–IV*	75	[13]
POG 9517	III–IV	79 ± 9	[14]
	Поражение КМ	65 ± 8	
	Поражение ЦНС	64 ± 13	
NCI-89-C-41	III–IV	80	[15]
UKCCSG 9003	IV*	69	[16]

Медиана наблюдения 2–5 лет.

КМ — костный мозг.

* В исследование включены больные с поражением КМ.

Таблица 3. Результаты современной терапии ДВКЛ у детей

Протокол	Стадия	3-летняя БСВ, %	Источник
SFOP/LMB 89	I–IV	89	[18]
FAB-LMB 96	II–IV	92,7	[19]
POG	III–IV	63,8 ± 10,3	[20]
B-NHL-BFM 90	I–IV	95 ± 3	[7]
B-NHL-BFM 95	I–IV	93 ± 3	[21]

Медиана наблюдения 3–5 лет.

В течение длительного времени ПМВКЛ считалась вариантом ДВКЛ, в связи с чем результаты терапии ПМВКЛ не выделялись отдельно, а были представлены в литературе вместе с ДВКЛ. В классификации ВОЗ 2001 г. ПМВКЛ была выделена из гетерогенной группы ДВКЛ, и с этого времени происходит накопление данных по результатам лечения. Согласно данным группы BFM, 5-летняя БСВ при ПМВКЛ составляет 70–73 % [22, 23].

Несмотря на высокие показатели выживаемости больных В-НХЛ, проблема развития рецидивов и рефрактерного течения остается нерешенной. Применение ритуксимаба в сочетании с интенсивной ПХТ в ряде случаев позволяет получить повторные ПР у больных с рецидивом/рефрактерным течением ЛБ. Однако исследования основаны на описании единичных наблюдений с небольшим периодом наблюдения [24].

В случае нечувствительного к ПХТ рецидива В-НХЛ ритуксимаб не позволяет достичь повторную ПР и за-

болевание прогрессирует [25]. Описан положительный эффект применения ритуксимаба и интерлейкина-2 в режиме поддерживающей терапии после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) по поводу рецидива В-НХЛ [26].

Тем не менее развитие резистентности к ритуксимабу заставляет искать новые методы воздействия на опухоль, одним из которых стал радиоиммуноконъюгат 90-итрий ибритумомаб тиуксетан, изучение токсичности и переносимости которого в сочетании с ритуксимабом и ПХТ было начато Children's Oncology Group [27]. Предварительные данные демонстрируют приемлемый профиль токсичности и хорошую переносимость программы терапии.

Включение трансплантации костного мозга (ТКМ)/периферических стволовых клеток крови до настоящего времени не улучшило результатов терапии ЛБ. При проведении ТКМ у пациентов в первой ремиссии ЛБ показатели ОВ оказались сопоставимыми с таковыми при ПХТ. При этом 3-летняя БСВ пациентов с рецидивом В-НХЛ после ТКМ составляет 30 % [28].

Лимфобластные лейкозы/лимфомы (ЛБЛ) представлены гетерогенной группой заболеваний, различающихся по клинико-лабораторным данным и программам терапии.

В ходе многочисленных дискуссий эксперты ВОЗ пришли к мнению, что термин «лимфобластная лимфома» применяется в случаях, когда процесс ограничен экстрамедуллярными массами при отсутствии или минимальном поражении костного мозга и периферической крови. При преобладающем процессе в костном мозге (присутствие в пунктате более 25 % бластных клеток) следует употреблять термин «острый лимфобластный лейкоз» [1].

Исторически терапия ЛБЛ шла по пути постепенной эскалации доз химиопрепаратов. В 70-е годы прошлого столетия системная химиотерапия ЛБЛ по аналогии с лечением ОЛЛ основывалась на протоколе «Тотальной терапии», предложенном исследователями из St. Jude Hospital [29]. Программа включала индукцию ремиссии, консолидацию, реиндукцию и поддерживающее лечение. Основные используемые противоопухолевые препараты — L-аспарагиназа, винкристин, преднизолон, антиметаболиты (меркаптопурин и метотрексат). Для профилактики поражения ЦНС выполняется люмбальная пункция с введением метотрексата, цитарабина, дексаметазона (преднизолона) в спинномозговой канал и облучение головного мозга.

В последующем предпринимались попытки многокомпонентной программной блоковой терапии по схемам COMP и LSA2L2 (циклофосфамид, винкристин, даунорубин, цитарабин, L-аспарагиназа, преднизолон и др.); последняя была предложена N. Wollner и соавт. в 1979 г. При использовании программы LSA2L2 5-летняя БСВ составила 64 %, а при COMP — 35 % [30].

Дальнейшие модификации программ ПХТ сопровождалась включением высоких доз метотрексата (1000–5000 мг/м²). Так, во французском протоколе LMT81 доза метотрексата составляла 3000 мг/м², что способствовало повышению эффективности лечения. В протоколах BFM (1990, 1995 и 2002 гг.), разработанных группой ученых из Германии, было предложено включать метотрексат в дозе до 5000 мг/м². Эффективность метотрексата в высоких дозах была подтверждена в исследованиях POG 9404. У больных Т-ЛБЛ, не получавших метотрексат в высоких

дозах, показатели выживаемости оказались крайне низкими [31].

В настоящее время установлено, что результаты лечения больных ЛБЛ наиболее высокие при использовании в программах ПХТ антрациклиновых антибиотиков, винкристина, L-аспарагиназы, циклофосфамида и антиметаболитов (меркаптопурина и метотрексата). Современные программы ПХТ учитывают происхождение бластных клеток при ЛБЛ (Т- или В-клеточные), стадии и прогностические группы риска. Наилучшие результаты лечения были получены при ранних стадиях ЛБЛ (табл. 4).

Следует отметить, что в зависимости от клеточного происхождения опухоли в программе терапии ALL IC-BFM 2002 имеются различия. Доза метотрексата при В-ЛБЛ составляет 2000 мг/м², тогда как при Т-ЛБЛ — 5000 мг/м². Кроме того, при Т-ЛБЛ проводится лучевая терапия на область головного мозга в соответствии с протоколом ALL IC-BFM 2002 в дозе 12 Гр с целью профилактики поражения ЦНС. В случаях В-ЛБЛ облучение применяется у больных из группы высокого риска. Дополнительная профилактика поражения ЦНС осуществляется эндолумбальным введением только метотрексата на всех этапах протокола. Подобная тактика статистически значимо повысила показатели 3-летней БСВ у больных из группы высокого риска до 82,1 ± 4,0 % [38].

В Китае было проведено исследование, обобщившее результаты терапии ОЛЛ/ЛБЛ по протоколу SCMC-ALL-2005. Показатели выживаемости оказались практически аналогичными таковым, полученным при применении протокола ALL IC-BFM 2002. Так, 5-летняя ОВ больных в группе стандартного риска составила 83,6 ± 3,0 %, среднего — 76,8 ± 2,7 % и высокого — 60,0 ± 12,8 % [39].

Программы лечения рецидивов ЛБЛ аналогичны применяемым при ОЛЛ, и 10-летняя ОВ составляет около 30 % [40]. В целях возможного повышения эффективности терапии в программы лечения стали включать новые цитостатические агенты. Одним из препаратов, обладающих повышенной цитотоксической активностью в отношении Т-клеток, стал неларабин (9-β-d-арабинофуранозилгуанин), который в результате деметилирования превращается в активный метаболит [41, 42]. Еще одним препаратом, относящимся к группе аналогов нуклеотидов, является клофарабин, включение которого в программы терапии рецидивов и рефрактерных форм ЛБЛ проходит II фазу клинических исследований [43].

При В-ЛБЛ частота рецидивов составляет примерно 20 %. В случаях позднего костномозгового рецидива ОВ составляет около 50 %, тогда как при раннем — лишь 10–20 % [40, 44]. В протоколе POG 9411 режим

противорецидивной терапии интенсифицирован за счет еженедельных введений ПЭГ-аспарагиназы в дозе 2500 ЕД/м², увеличения разовой дозы ифосфамида до 2800 мг/м², вводимого вместе с этопозидом (100 мг/м²) в течение 5 дней консолидации, включения ифосфамида в дозе 3400 мг/м² с этопозидом 100 мг/м² в поддерживающую терапию (5 курсов). При использовании данного протокола 8-летняя БСВ составила 39,9 ± 6,2 %, а ОВ — 41,6 ± 6,1 %. Было убедительно показано, что применение аллогенной ТГСК (аллоТГСК) не повышает результаты терапии у больных с рецидивами В-ЛБЛ [45]. Повышение показателей ОВ при проведении аллоТГСК было отмечено только у больных из группы высокого риска [46, 47].

В связи с единым протоколом терапии результаты лечения ОЛЛ и ЛБЛ приводятся вместе. Практически отсутствуют работы, демонстрирующие отдельно эффективность современных программ ПХТ при ЛБЛ. Подобные исследования не позволяют определить показатели выживаемости для различных иммунных подвариантов ЛБЛ и выявить факторы неблагоприятного прогноза.

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) составляет 10–15 % всех НХЛ у детей и была впервые описана в 1985 г. Н. Stein и соавт. [48]. По мере изучения иммуноморфологических особенностей АККЛ менялась терминология данного варианта НХЛ — от «злокачественного гистиоцитоза» до гетерогенной группы АККЛ с различными подвариантами. В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. АККЛ представлена в виде группы крупноклеточных лимфом: ALK-позитивная, ALK-негативная и первичная АККЛ кожи [1].

У взрослых больных, получающих СНОР-подобные программы, 10-летняя БРВ составляет 28 %, ОВ — 56 %. Проведение аллоТГСК позволило повысить 5-летнюю БРВ до 64 %. АллоТГСК при повторных рецидивах способствует увеличению 5-летней ОВ до 41 %, однако отмечается высокая частота посттрансплантационной летальности (33 %) [49].

ALK-статус является противоречивым критерием прогноза при АККЛ. Так, в более ранних работах результаты терапии ALK-негативной АККЛ были хуже, чем в случаях ALK-позитивной, тогда как в работах D. Sibon и соавт. [50] и S.J. Park и соавт. [51] статистически значимое снижение выживаемости в группе ALK-негативной АККЛ не показано. Программы терапии АККЛ у детей являются многокомпонентными и более интенсивными, чем у взрослых, что нивелирует отрицательное прогностическое влияние ALK-статуса на показатели выживаемости [52].

Единого стандарта лечения АККЛ у детей в настоящее время не разработано. В мире проводят различные программы терапии — от монотерапии винбластином и протоколов лечения В-НХЛ (В-NHL-BFM 90/95) до длительных программ, используемых для ЛБЛ. Все они учитывают стратификацию больных по группам риска (табл. 5).

Кроме экспрессии ALK в ряде исследований было показано прогностическое влияние на результаты лечения АККЛ стадии заболевания, уровня ЛДГ в сыворотке, наличия экстранодальных зон поражения [57, 58].

При АККЛ постоянно ведется поиск новых прогностических маркеров, одним из которых стал антиген CD8. Было статистически значимо подтверждено, что

Таблица 4. Результаты современной терапии лимфобластных лимфом у детей

Протокол	Стадия	3-летняя БСВ, %	Источник
LSA2L2	III–IV	70	[32]
LSA2L2/ADCOMP	III–IV	74	[33]
POG 8704	III–IV	67	[34]
LMT81	III–IV	76	[35]
BFM 90	III–IV	90	[7, 36, 37]
	I–II	100	

Медиана наблюдения 2–5 лет.

Таблица 5. Результаты современной терапии анапластической крупноклеточной лимфомы у детей

Протокол	ОВ, %	БСВ, %	Источник
SFOP-LM 89/91	83,0	66,0	[53]
CCG5941	80,0	68,0	[17]
POG APO 9315	88,0	71,8	[54]
ALCL99	94,0	71,0	[7, 55]
B-NHL-BFM 95	78,9	67,5	[2]
AIEOP LNH 97	87,0	68,0	[56]

Медиана наблюдения 2–5 лет.

показатели 5-летней БСВ при отсутствии на опухолевых клетках CD8 составляют $68 \pm 5\%$, тогда как при его наличии — $25 \pm 10\%$ ($p < 0,001$), а 5-летняя ОВ — 85 и 55 % соответственно [59]. CD8-позитивные случаи АККЛ статистически значимо чаще были связаны с высокими прогностическими группами риска. Кроме того, экспрессия другого прогностически неблагоприятного Т-клеточного маркера CD3 статистически значимо чаще отмечалась при CD8-позитивных случаях АККЛ.

Важным прогностическим маркером служит химерный белок NPM-ALK при ALK-позитивной АККЛ, позволяющий оценивать минимальную диссеминированную болезнь (МДБ) в крови и/или костном мозге больных. В исследовании С. Damm-Welk и соавт. было показано, что 5-летняя ОВ в группе больных, у которых сохранялась МДБ, составила $65 \pm 9\%$, тогда как у больных с МДБ-отрицательным статусом — $91 \pm 3\%$ [60].

Химерный белок NPM-ALK служит удобной мишенью для таргетного воздействия лекарственных препаратов. Непрямое блокирование NPM-ALK осуществляется через ингибирование белка теплового шока HSP90 благодаря препарату гербимидин А и 17-ААГ. Однако, как и при развивающейся в ряде случаев резистентности к ингибиторам BCR-ABL, возможно формирование опухолевой резистентности к анти-NPM-ALK-препаратам, что диктует необходимость применения их в комбинации с другими противоопухолевыми средствами [61, 62].

Одним из новых направлений является разработка генной терапии, когда в опухолевую клетку внедряется аденовирус, который, избирательно встраиваясь в геном, блокирует ключевые онкогены. Активно изучается перенос вирусом Shp1 супрессора NPM-ALK, Jak3 STAT3, играющих основную роль в онкогенезе при ALK-позитивной АККЛ [63].

Экспрессируемый на клетках АККЛ CD30 стал мишенью для химерного моноклонального анти-CD30-антитела, конъюгированного с синтетическим микротубулярным монометилауристатином Е, — брентуксимаба ведотина, который используется в лечении АККЛ [64].

Моноклональное анти-ALK-антитело (кризотиниб) — еще один таргетный препарат в лечении ALK-позитивной АККЛ. Применение его у детей изучается в ходе клинических исследований, по результатам которых определена доза и кратность введения препарата (280 мг/м^2 2 раза в сутки). Побочные эффекты у детей выражены слабо. Так, токсичность III–IV степени отмечалась у небольшого числа больных в виде миелосупрессии и гепатотоксичности (повышение уровня аминотрансфераз в биохимическом анализе крови) [65].

Возможные пути улучшения результатов терапии АККЛ — это не только моноклональные антитела (анти-ALK, анти-CD30), но и применение режимов ПХТ

на основе гемцитабина, вориноста, леналидомида, а также нового класса лекарственных препаратов — ингибиторов гистондеацетилазы, радиоиммуноконъюгатов (моноклонального анти-CD25-антитела, конъюгированного с ^{90}Y) [49].

Несмотря на удовлетворительные результаты терапии, рецидивы при АККЛ составляют 25–35 %. Как правило, рецидивы развиваются в течение 3–6 мес. после окончания терапии [66, 67] и характеризуются высокой чувствительностью к химиотерапии. Режимы противорецидивной химиотерапии широко варьируют от монотерапии винбластином до высокодозной ПХТ с ауто/аллоТКМ и в 30–60 % случаев позволяют получить повторные ПР. В исследовании, проведенном германской группой BFM, установлено, что 5-летняя ОВ у детей после первого рецидива АККЛ составляет $57 \pm 6\%$, тогда как при нечувствительности АККЛ к ПХТ первой линии — $25 \pm 11\%$. В данной работе продемонстрировано отрицательное прогностическое влияние экспрессии CD3 на опухолевых клетках. Так, 5-летняя ОВ у больных с CD3-позитивным вариантом АККЛ была $18 \pm 12\%$, тогда как при CD3-негативном — $72 \pm 9\%$ ($p < 0,001$) [68].

Показатель 5-летней БСВ у больных с рецидивами АККЛ после аутоТГСК оказался равным $59 \pm 8\%$, ОВ — $77 \pm 7\%$ [68]. Одним из факторов, статистически значимо повышающих результат ТГСК, является наличие ПР, достигнутой ко времени ее выполнения [69]. В работе L. Giulino-Roth и соавт. 10-летняя ОВ больных с рецидивами/рефрактерным течением АККЛ после ауто/аллоТГСК составила 76,9 % [70].

При рефрактерном или рецидивном течении АККЛ после терапии по программе B-NHL-BFM 90/95 W. Woessmann и соавт. проводили аллоТКМ. Режим кондиционирования включал тотальное облучение тела. В данном исследовании не было отмечено прогностически значимого влияния числа рецидивов в анамнезе, а также результата трансплантации вне ремиссии АККЛ. У 10 % детей после аллоТКМ возник инкурабельный рецидив. В связи с высокой токсичностью умерло 13 % пациентов. БСВ в течение 3 лет после аллоТКМ составила 75,1 % [71], ОВ и БРВ — 61,12 и 51,12 % соответственно [72]. Следовательно, несмотря на то что рецидивы АККЛ высокочувствительны к ПХТ, у 40 % детей развиваются рецидивы и после достижения второй ПР.

Таким образом, выраженная клиническая и иммуноморфологическая гетерогенность НХЛ лежит в основе дифференцированного подхода к терапии. Цель настоящей работы заключается в обобщении и анализе результатов лечения НХЛ за 25-летний период времени, определении дальнейших путей совершенствования программного лечения этой гетерогенной группы опухолей у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 246 больных, проходивших обследование и лечение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ за 25 лет: с 01.04.1991 по 01.06.2016. У всех больных иммуноморфологический вариант НХЛ был установлен на основании иммуногистохимического исследования опухолевой ткани в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2001 и 2008 гг.)

Терапия проводилась по протоколам группы BFM. При В-НХЛ ($n = 130$) использовались программы В-NHL-BFM 90/95, а также модифицированная программа В-NHL-BFM 95 (включен ритуксимаб).

Большим ЛБЛ ($n = 75$) лечение проводилось по протоколам ALL-mBFM 90/95 и ALL IC-BFM 2002.

При АККЛ 21 больной получил лечение по протоколу В-NHL-BFM 90/95 и 20 — по программе НИИ ДОГ-АККЛ-2007.

Стадии и прогностические группы риска НХЛ устанавливались в соответствии с рекомендациями группы BFM.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием пакета статистических программ SPSS-19.00. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Для определения выживаемости строили кривые по методу Каплана—Мейера со стандартной ошибкой Гринвуда. Результаты выживаемости определяли за 5 лет наблюдения с 95%-м доверительным интервалом. Для сравнительного анализа выживаемости различных групп использовали двусторонний лог-ранговый тест. Разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Критерии оценки эффективности терапии

Полная ремиссия (ПР) — отсутствие признаков опухолевого роста в течение 4 нед. после достижения полного эффекта (ПЭ — отсутствие признаков опухоли по данным УЗИ/РКТ в зонах ко времени первичной диагностики, при изначальном поражении костного мозга — его полная санация).

Частичная ремиссия (ЧР) — констатируется при уменьшении всех измеряемых поражений более чем на 50 %, при отсутствии новых.

Прогрессирование — появление нового поражения и/или любое увеличение первичных поражений более чем на 25 %.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) рассчитывается только для больных, достигших ПР. Для построения кривой БРВ сроки ПР рассчитывались от времени ее констатации до развития рецидива или последней явки больного в период ПР.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) — для построения кривой, отражающей выживаемость без «события», срок жизни больных рассчитывали от даты начала терапии до любого «события» (прекращение ремиссии независимо от причины, приведшей к ней, отсутствие ПР, смерть по любой причине, а также отказ родителей от лечения).

Общая выживаемость (ОВ) — для построения кривой, отражающей ОВ, срок жизни рассчитывали от даты начала лечения до смерти по любой причине, окончания исследования (01.06.2016) или до даты последней явки больного.

9 лет (диапазон 2–16 лет). Среди пациентов в 3,4 раза преобладали лица мужского пола. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 6.

Среди больных, включенных в исследование, преобладали пациенты с ЛБ (48,5 %), поздними (III–IV) стадиями (42,6 %) и прогностически неблагоприятными (3–4-я) группами риска (60,3 %). При В-НХЛ 15-летняя ОВ больных составила $88,6 \pm 3,8$ % (средняя продолжительность наблюдения $183,6 \pm 7,6$ мес.) (рис. 1).

Проводимая программная терапия является высокоэффективной, о чем свидетельствует уровень частоты достижения ПР — 94,1 % (64 пациента). ЧР были достигнуты у 3 (4,4 %) больных, и в 1 (1,5 %) наблюдении отмечено первично-рефрактерное течение заболевания.

Рецидивы В-НХЛ развивались в течение 0,5 года после окончания терапии у 5 (7,3 %) больных. У больных В-НХЛ 15-летняя БРВ составила $92,1 \pm 3,1$ % (средняя продолжительность наблюдения $189,5 \pm 6,2$ мес.) (рис. 2).

Все рецидивы В-НХЛ были ранними (развились в срок до 6 мес. после окончания терапии). Рецидивы диагностированы у 5 (7,3 %) больных (1 — ЛБ, 2 — ПМВКЛ и 2 — ДВКЛ).

Программа ICE использована при рецидивах ДВКЛ в 2 наблюдениях. Однако после получения частичного эффекта отмечено прогрессирование опухоли.

При ПМВКЛ ($n = 2$) к стандартной программе был добавлен ритуксимаб (375 мг/м^2 в 1-й день курса — R-ICE). ПР была получена в обоих случаях. У 1 больного с целью консолидации ПР выполнена аутоТГСК. Однако через 4 мес. после проведенной трансплантации развился второй рецидив. Повторная ремиссия получена после 2 курсов R-ICE. Далее проведена высокодозная химиотерапия (цитарабин + мелфалан) и выполнена гаплоидентичная аллоТГСК от матери. Однако в связи с присоединением в ранний посттрансплантационный период инфекционных осложнений больная умерла. В другом наблюдении ПМВКЛ вторая ПР также была получена при проведении программы R-ICE и далее выполнена гаплоидентичная аллоТГСК от матери. Пациент остается во второй ПР (время наблюдения — 48 мес. после аллоТГСК).

Терапия единственного больного с рецидивом ЛБ проводилась ритуксимабом 375 мг/м^2 , метотрексатом 7000 мг/м^2 и циклофосфамидом 1000 мг/м^2 . Однако во время ПХТ отмечен прогрессирующий рост опухоли.

Таблица 6. Распределение больных В-НХЛ в соответствии с иммуноморфологическим вариантом, стадией и группой риска

Показатель	Число больных ($n = 68$)	
	абс.	%
ЛБ	33	48,5
ДВКЛ	30	44,1
ПМВКЛ	5	7,4
I стадия	11	16,2
II стадия	28	41,2
III стадия	19	27,9
IV стадия	10	14,7
1-я группа риска	6	8,8
2-я группа риска	21	30,9
3-я группа риска	25	36,8
4-я группа риска	16	23,5
Поражение костного мозга	9	13,2
Поражение ЦНС	2	2,9

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ В-НХЛ

Терапия по протоколам В-NHL-BFM 90/95 проведена 68 больным В-НХЛ, средний возраст которых составил

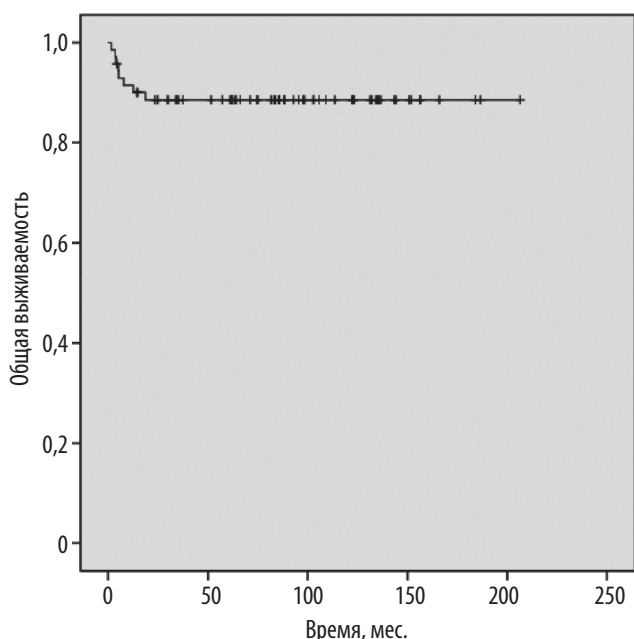


Рис. 1. Общая 15-летняя выживаемость больных В-НХЛ при проведении лечения по протоколу В-NHL-BFM 90/95 ($n = 68$)

Fig. 1. The 15-year overall survival rates of B-cell NHL patients treated according to the B-NHL-BFM 90/95 protocol ($n = 68$)

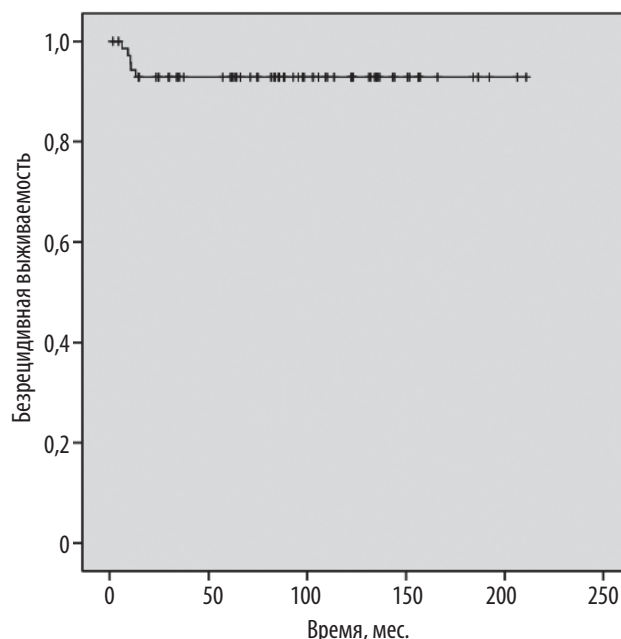


Рис. 2. Безрецидивная 15-летняя выживаемость больных В-НХЛ при проведении лечения по протоколу В-NHL-BFM 90/95 ($n = 68$)

Fig. 2. The 15-year relapse-free survival rates of B-cell NHL patients treated according to the B-NHL-BFM 90/95 protocol ($n = 68$)

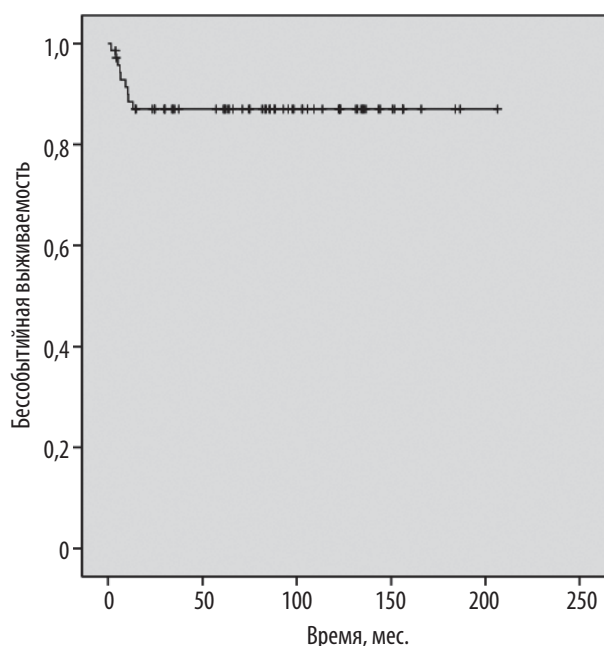


Рис. 3. Бессобытийная 15-летняя выживаемость больных В-НХЛ при проведении лечения по протоколу В-NHL-BFM 90/95 ($n = 68$)

Fig. 3. The 15-year event-free survival rates of B-cell NHL patients treated according to the B-NHL-BFM 90/95 protocol ($n = 68$)

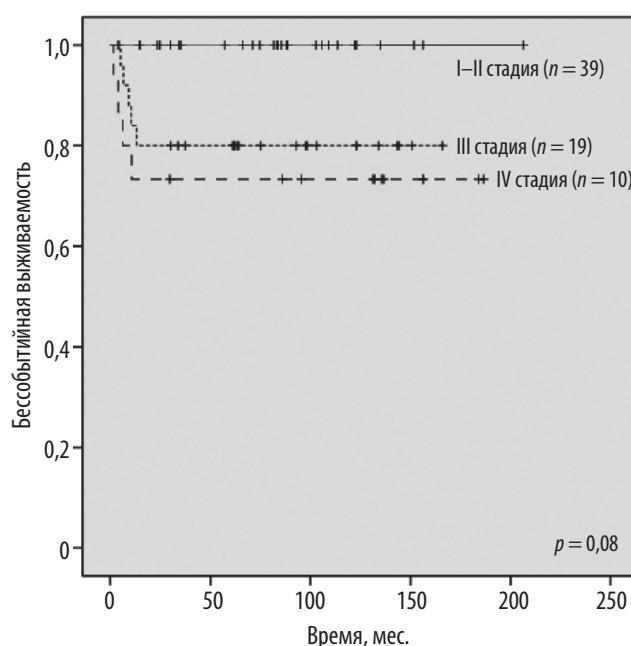


Рис. 4. Бессобытийная 15-летняя выживаемость больных с различными стадиями В-НХЛ

Fig. 4. The 15-year event-free survival rates of patients with different stages of B-cell NHL

Неудачи терапии, включавшие не только рецидивы, но и прогрессирование заболевания, а также летальность, обусловленную токсичностью проводимого лечения, привели к тому, что показатель 15-летней БСВ составил 87 ± 4 % (средняя продолжительность наблюдения $180,6 \pm 8,1$ мес.) (рис. 3). Рефрактерное течение В-НХЛ было отмечено у 4 (5,9 %) пациентов. Инфекционные осложнения, развившиеся в период аплазии

костного мозга с летальным исходом, наблюдались у 2 (2,9 %) больных.

При анализе показателей БСВ больных с различными стадиями В-НХЛ наилучшие результаты достигнуты при начальных стадиях, и все пациенты с I–II стадией остаются под наблюдением. В то же время при III стадии 15-летняя БСВ составила 80 ± 8 %, а при IV — $73,3 \pm 11,4$ % (рис. 4).

Программа В-NHL-BFM 90/95 является риск-адаптированной и позволяет получить 15-летнюю БСВ у 100 % больных 1–2-й прогностической группы риска, тогда как в 3-й и 4-й прогностических группах показатели БСВ статистически значимо хуже ($p < 0,05$) и составляют 80 ± 8 и $75,0 \pm 10,8$ % соответственно (рис. 5).

В группах с различным иммуноморфологическим вариантом В-НХЛ наилучшие показатели получены у больных ЛБ и ДВКЛ. Так, 14-летняя БСВ составила $90,7 \pm 5,1$ и $90,3 \pm 5,3$ % соответственно, тогда как при ПМВКЛ — $50,0 \pm 20,4$ % (рис. 6).

При анализе влияния на БСВ размеров опухоли, наличия/отсутствия поражения костного мозга и ЦНС статистически значимых различий не выявлено. В группе больных с большой опухолевой массой ($> 10,1$ см в наибольшем измерении) 15-летняя БСВ составила $76,4 \pm 10,3$ %, тогда как при опухоли менее 5 см — $94,7 \pm 9,2$ % ($p > 0,05$). У пациентов с поражением костного мозга 15-летняя БСВ была $77,1 \pm 10,1$ %, а без поражения — $89,2 \pm 9,5$ % ($p > 0,05$). ЦНС была вовлечена в 2 наблюдениях. В 1 случае через 2 мес. после окончания лечения развился рецидив, а в другом — получена ПР, которая сохраняется около 6 лет.

На начальном этапе лечения часть больных с ЛБ госпитализировалась в хирургические стационары или по разным причинам выполнялись по месту жительства объемные оперативные вмешательства, например гемиколэктомия, резекция кишки с наложением межкишечного анастомоза и др. В группе больных, которым ранее выполнено хирургическое удаление опухоли, 15-летняя БСВ составила $72,1 \pm 15,9$ %, тогда как в группе пациентов, у которых оперативное вмешательство было ограничено биопсией опухоли, — $89,3 \pm 7,5$ % ($p = 0,36$).

Учитывая высокую пролиферативную активность и агрессивное течение В-НХЛ, важным принципом противоопухолевой терапии является строгое соблюдение режима введения цитостатических препаратов — «тайминга». Согласно рекомендациям авторов протокола В-NHL-BFM 90/95, длительность между блоками протокола не должна превышать 3 нед. от начала лечения. Данное положение особенно важно у больных с поздними стадиями НХЛ и прогностически неблагоприятными группами риска. К сожалению, в практической работе этот принцип нарушается в связи с развитием инфекционных и токсических осложнений. В случаях выполнения на начальных этапах оперативных вмешательств (гемиколэктомия, резекция кишечника при ЛБ) в перечень возможных входят и осложнения послеоперационного периода. Все это заставило нас провести анализ показателей БСВ с учетом режима введения химиопрепаратов (рис. 7).

При соблюдении интервала между блоками ПХТ ≤ 3 нед. 15-летняя БСВ составила $88,5 \pm 6,3$ % ($n = 18$), тогда как при увеличении интервала между блоками более 3 нед. данный показатель оказался статистически значимо ниже — $62,5 \pm 12,1$ % ($n = 11$).

Асцит и плеврит у больных, получавших лечение по протоколу В-NHL-BFM 90/95, имели место в 22 (32,3 %) случаях. Наличие жидкости в плевральной и брюшной полостях является фактором, способствующим длительной циркуляции метотрексата в организме, его замедленному выведению и развитию тяжелых мукозитов. Данное осложнение может быть причиной удлинения интервала

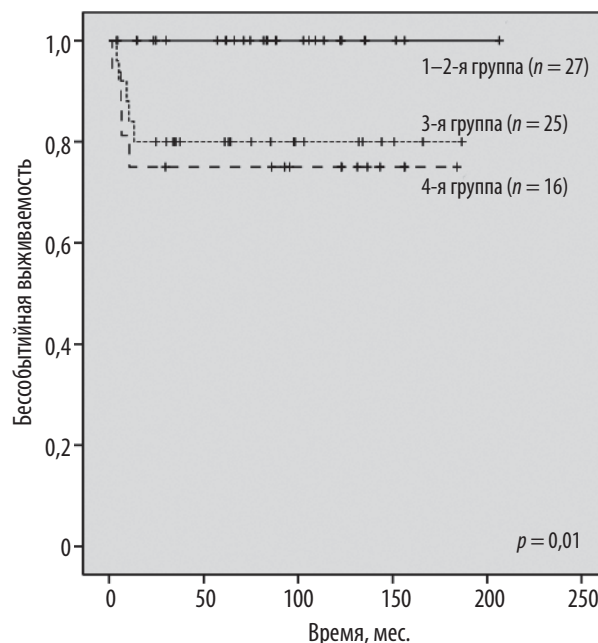


Рис. 5. Бессобытийная выживаемость больных В-НХЛ в различных прогностических группах риска

Fig. 5. The 15-year event-free survival rates of B-cell NHL patients in different prognostic risk groups

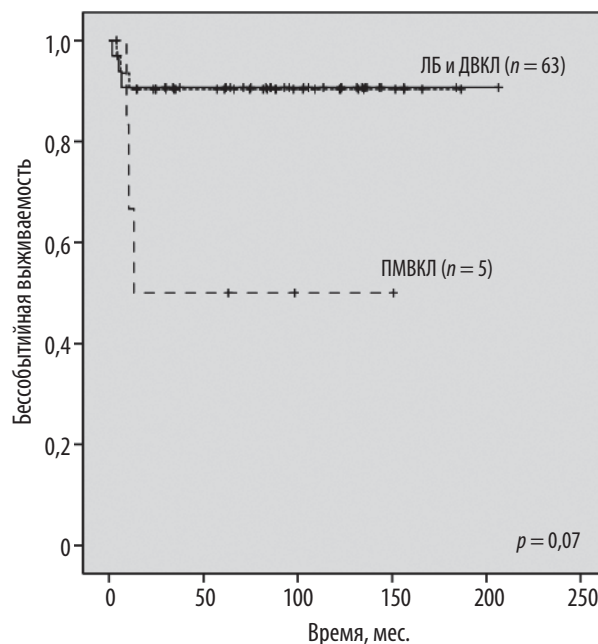


Рис. 6. Бессобытийная выживаемость больных в группах с различными иммуноморфологическими вариантами В-НХЛ ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛБ — лимфома Беркитта; ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома.

Fig. 6. The event-free survival rates in groups of patients with different immunomorphological types of B-cell NHL ДВКЛ — diffuse large B-cell lymphoma; ЛБ — Burkitt lymphoma; ПМВКЛ — primary mediastinal large B-cell lymphoma.

между блоками терапии и несоблюдения «тайминга» протокола В-NHL-BFM 90/95. В нашем исследовании сочетание большой опухолевой массы с асцитом/плевритом, высоким риском развития синдрома острого лизиса опухоли послужило причиной снижения дозы метотрексата в

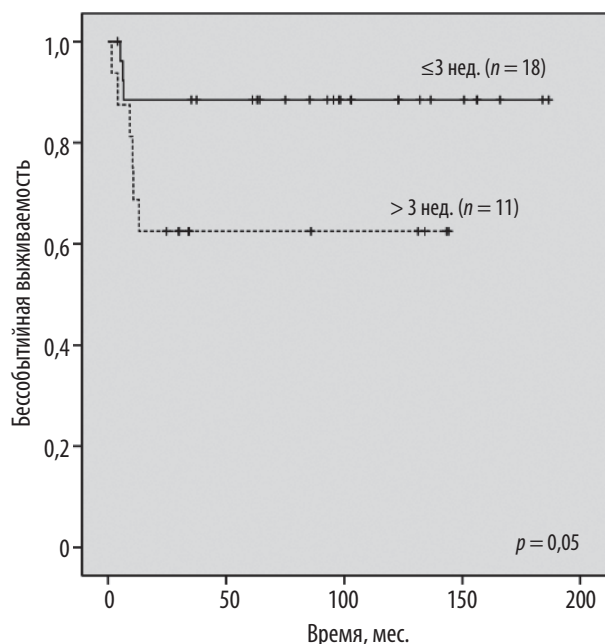


Рис. 7. Бессобытийная выживаемость больных с III–IV стадиями В-НХЛ в группах с различным интервалом между блоками противоопухолевой терапии

Fig. 7. The event-free survival rates of patients with III–IV stages B-cell NHL in groups with different intervals between cycles of the antitumor therapy

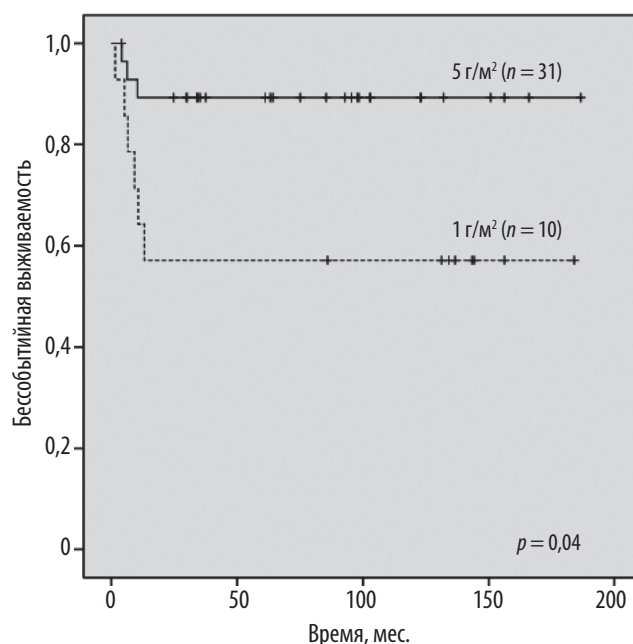


Рис. 8. Бессобытийная выживаемость больных с III–IV стадиями В-НХЛ в группах с различными дозами метотрексата в первом блоке противоопухолевой терапии

Fig. 8. The event-free survival rates of patients with III–IV stages B-cell NHL in groups with different doses of methotrexate during the first cycle of the antitumor therapy

первом блоке ПХТ у 10 больных 3–4-й группы риска с 5 до 1 г/м². Дальнейшая терапия проводилась согласно протоколу В-NHL-BFM 90/95, и доза метотрексата составляла 5 г/м². Поскольку именно первые блоки ПХТ являются наиболее важными с точки зрения уменьшения массы опухоли и преодоления ее резистентности, мы оценили показатели БСВ в группе больных, у которых доза метотрексата в первом блоке ПХТ составила 1 г/м² ($n = 10$), с аналогичными показателями в группе без редукции дозы метотрексата ($n = 31$) (рис. 8).

В группе больных, которым по медицинским показаниям доза метотрексата в первом блоке ПХТ была снижена с 5 до 1 г/м², 15-летняя БСВ составила $57,1 \pm 13,2$ %, тогда как при дозе метотрексата 5 г/м² этот показатель оказался равным $89,3 \pm 5,8$ % ($p = 0,04$).

Таким образом, современная программа терапии В-NHL-BFM 90/95 является высокоэффективной при В-НХЛ I–II стадии и 1–2-й прогностической группы риска и позволяет получить противоопухолевый эффект у 100 % пациентов. Длительный период наблюдения за больными (> 14 лет) свидетельствует о выздоровлении пациентов с ранними стадиями и благоприятными группами риска В-НХЛ. Большую проблему представляют больные с поздними (III–IV) стадиями и высокими группами (3–4-я) риска. Показатели 15-летней БСВ в данной группе статистически значимо ниже и составляют около 75 %. Кроме поздних стадий и групп риска показатели БСВ различаются у больных с различным иммуноморфологическим вариантом НХЛ. Так, было показано, что при ПМВКЛ 14-летняя БСВ составляет $50,0 \pm 20,4$ %, что значительно ниже, чем в группе больных ЛБ и ДВКЛ, у которых этот показатель оказался равным 90 %. Кроме того, удлинение интервалов между курсами (блоками) в связи с необходимостью коррекции развившихся осложнений снижает показатели 15-летней БСВ до $62,5 \pm 12,1$ %, так же как и

редукция по медицинским показаниям дозы метотрексата в первом блоке ПХТ с 5 до 1 г/м² (БСВ $57,1 \pm 13,2$ %). Полученные результаты заставили нас модифицировать терапевтические подходы к лечению больных В-НХЛ с неблагоприятными факторами прогноза путем включения в программы противоопухолевого лечения моноклонального анти-CD20-антитела ритуксимаба.

При всех В-НХЛ имеет место экспрессия CD20 — трансмембранного антигена, который участвует в регуляции роста и дифференцировки В-клеток [73]. С учетом экспрессии CD20 при В-НХЛ одним из возможных путей модификации программ противоопухолевого лечения стало включение в них моноклонального анти-CD20-антитела ритуксимаба. Ритуксимаб вызывает комплемент-опосредованный лизис CD20-позитивных В-клеток [74]. Другой механизм действия реализуется за счет связывания с Fc-рецепторами макрофагов и NK-клеток, обеспечивая антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность [75]. Кроме того, в работах *in vitro* было показано, что ритуксимаб усиливает цитостатический эффект винбластина, флударабина, доксорубина и кортикостероидов [76, 77]. И наконец, ритуксимаб индуцирует апоптоз за счет повышения концентрации ионов Ca²⁺ в клетке, активации тирозинкиназ (Lyc и Fyn) и каспазы 3 [78].

Ритуксимаб вместе с программами ПХТ позволил значительно повысить результаты лечения ДВКЛ и хронического лимфолейкоза у взрослых [79]. При ДВКЛ показано статистически значимое увеличение 8-летней ОВ с 70,2 (при проведении схемы СНОР) до 84,1 % (при проведении R-СНОР) [80]. Активно разрабатываются режимы терапии поздних стадий ЛБ с включением ритуксимаба, что позволило улучшить показатели БСВ у больных ЛБ с поражением ЦНС [81]. Программа R-hyper-CVAD позволяет получить ПР у 89 % больных ЛБ, а 3-летняя БРВ составляет 88 % [82].

В детской онкогематологии место ритуксимаба не определено. К настоящему времени отсутствуют рандомизированные исследования по применению ритуксимаба при В-НХЛ у детей. Не определены кратность и дозы введения препарата (используемая доза 375 мг/м² заимствована из программ терапии В-НХЛ у взрослых), обсуждается место ритуксимаба в режимах поддерживающего лечения. Данная ситуация обусловлена тем, что программы терапии В-НХЛ, применяемые в педиатрической практике, более интенсивные, чем у взрослых, а включение в протокол ритуксимаба является дополнительной возможностью интенсификации противоопухолевого лечения. Кроме того, имеют значение более высокие показатели выживаемости больных В-НХЛ детского возраста по сравнению со взрослыми при проведении стандартной ПХТ. Следует подчеркнуть, что спектр В-НХЛ у детей значительно отличается от такового у взрослых и характеризуется преобладанием агрессивных и высокоагрессивных иммуноморфологических вариантов НХЛ, тогда как индолентные лимфомы в детской онкогематологии практически не встречаются.

Во II фазе клинического исследования, организованного группой BFM, было предложено применение ритуксимаба в режиме «терапевтического окна», когда препарат вводился за 5 дней до начала префазы протокола В-NHL-BFM 04. Число ответов на ритуксимаб в виде сокращения размеров опухоли составило 41,4 % при приемлемом профиле токсичности [83]. В работе E. Bilic и соавт. представлен модифицированный протокол В-NHL-BFM 95 с введением ритуксимаба на 5-й день каждого блока ПХТ. ПР достигнуты у всех 7 больных, включенных в исследование, у 6 из них ПР сохраняется уже более года [84].

В России был разработан протокол В-НХЛ 2004м для больных с III–IV стадией В-НХЛ, основной идеей которого стало снижение дозы метотрексата в связи с выраженными побочными явлениями, отмеченными при его использовании в высоких дозах. Авторы протокола решили деэскалировать стандартную программу В-NHL-BFM 95 путем снижения дозы метотрексата с 5 до 1 г/м² в первых 2 блоках и добавления ритуксимаба в первые 4 блока терапии у больных с III–IV стадией. В результате показатели 5-летней БСВ и ОВ составили 84,6 ± 6,0 и 82 ± 8 % соответственно [85].

В настоящей работе мы решили не уменьшать дозу метотрексата в протоколе В-NHL-BFM 95, а интенсифицировать режим путем включения ритуксимаба. В результате такого подхода, направленного на максимальную эрадикацию опухолевого клона и преодоление резистентности, был создан протокол R-B-NHL-BFM 95. Данный протокол был разработан для больных с III–IV стадией В-НХЛ, поскольку результаты терапии I–II стадии этих опухолей приближаются к 100 % и не нуждаются в улучшении.

Терапия по протоколу R-B-NHL-BFM 95 была проведена 20 больным с III–IV стадией В-НХЛ. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 7.

ПР после проведения протокола R-B-NHL-BFM 95 отмечены у 19 (95 %) больных; 8-летняя БСВ составила 91,2 ± 5,1 % (средняя продолжительность наблюдения 164,9 ± 8,1 мес.), а 8-летняя ОВ — 91,2 ± 5,1 %. Рецидивов В-НХЛ не было. В 1 наблюдении ПМВКЛ смерть наступила в связи с сепсисом, вызванным *Pseudomonas aeruginosa* в период ПР. Другой случай неудачи терапии был обусловлен прогрессированием ЛБ. Данный факт

Таблица 7. Клиническая характеристика больных, включенных в протокол R-B-NHL-BFM 95

Показатель	Число больных (n = 20)	
	абс.	%
ЛБ	11	55
ДВКЛ	4	20
ПМВКЛ	5	25
III стадия	12	60
IV стадия	8	40
3-я группа риска	6	30
4-я группа риска	14	70
Поражение костного мозга	4	20
Поражение ЦНС	2	10

заставил пересмотреть гистологические препараты и провести цитогенетическое исследование, при котором методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) не было выявлено типичных для ЛБ аберраций с вовлечением протоонкогена *c-MYC* — транслокаций t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24), t(8;22)(q24;q11). Однако была обнаружена альтернативная перестройка *c-MYC* в нетипичный локус (метод FISH не позволил четко ее идентифицировать). В результате пересмотра гистологических препаратов были выявлены черты опухоли, характерные для ДВКЛ, — участки клеточного атипизма и полиморфизма. Следовательно, на основании данных цитогенетического исследования (отсутствие типичных для ЛБ транслокаций) и гистологической картины диагноз был изменен в пользу неклассифицируемой В-клеточной лимфомы, занимающей промежуточное положение между ДВКЛ и ЛБ. Результаты лечения при этой опухоли остаются неудовлетворительными, и заболевание часто характеризуется первично-рефрактерным течением [86].

У 6 (30 %) больных В-НХЛ в связи с асцитом, плевритом и признаками синдрома острого лизиса опухоли доза метотрексата в первом блоке ПХТ была снижена с 5 до 1 г/м². Данный факт не оказал неблагоприятного прогностического влияния на результаты терапии: 8-летняя БСВ составила 90,6 ± 9,7 %.

Как известно, удлинение интервала между блоками является фактором неблагоприятного прогноза, который был нивелирован в нашем исследовании включением ритуксимаба. Так, удлинение интервала более 3 нед. между первым и вторым блоком терапии имело место у 7 (35 %) больных в связи с развитием инфекционных осложнений. Однако 8-летняя БСВ статистически значимо не отличалась от таковой при проведении лечения без удлинения интервала между блоками и составила 94,7 ± 9,1 %.

Учитывая полученные результаты терапии у больных с поздними стадиями и неблагоприятными группами риска, мы решили провести дальнейшую модификацию протокола, направленную на снижение токсичности лечения без потери достигнутого уровня эффективности. В литературе стали появляться данные о возможных способах повышения показателей выживаемости за счет снижения потенциально фатальных осложнений, однако такой подход возможен при определении строгих показаний. В работе M. Geggard и соавт. убедительно продемонстрировано, что в случаях локальных стадий В-НХЛ при условии полной резекции опухоли проведение 2 курсов ПХТ по программе COPAD может быть вполне достаточным для достижения 4-летней БСВ, равной 99,2 % [87].

Таблица 8. Характеристика больных, получавших лечение по протоколу R-B-NHL-BFM 95red

Показатель	Число больных (n = 21)	
	абс.	%
ЛБ	19	90,5
ДВКЛ	2	9,5
III стадия	10	47,6
IV стадия	11	52,4
3-я группа риска	8	38,1
4-я группа риска	13	61,9
Поражение костного мозга	4	19,0
Поражение ЦНС	1	4,8

Таблица 9. Характеристика больных, получавших лечение по протоколу r-B-NHL-BFM 95red

Показатель	Число больных (n = 21)	
	абс.	%
ЛБ	20	95,2
ДВКЛ	1	4,8
III стадия	11	52,4
IV стадия	10	47,6
3-я группа риска	10	47,6
4-я группа риска	11	52,4
Поражение костного мозга	3	14,3
Поражение ЦНС	0	0

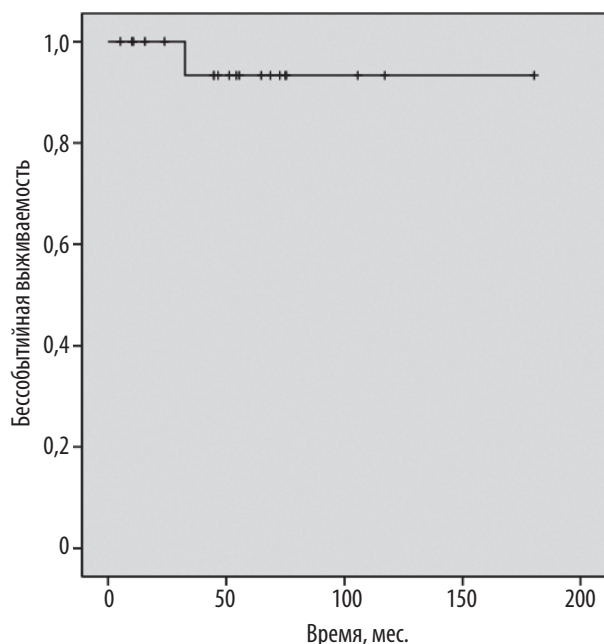
**Рис. 9.** Бессобытийная выживаемость пациентов при проведении лечения по протоколу R-B-NHL-BFM 95red (n = 21)

Fig. 9. The event-free survival rates of patients treated according to the R-B-NHL-BFM 95red protocol (n = 21)

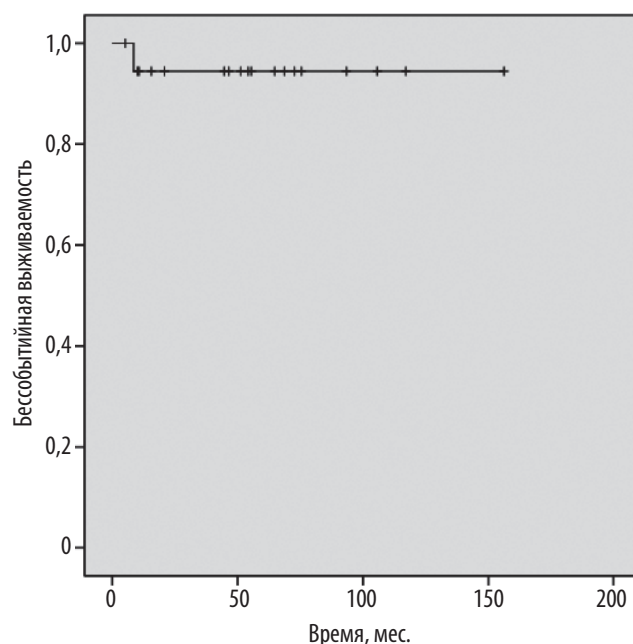
**Рис. 10.** Бессобытийная выживаемость пациентов при проведении лечения по протоколу r-B-NHL-BFM 95red (n = 21)

Fig. 10. The event-free survival rates of patients treated according to the R-B-NHL-BFM 95red protocol (n = 21)

Уменьшение количества блоков терапии оказалось возможным не только при ранних стадиях и группах риска В-НХЛ. Интересным и весьма перспективным оказалось исследование С. Patte и соавт., в котором показано, что у больных из группы промежуточного прогноза (нерезецированная опухоль I–IV стадии при отсутствии поражения ЦНС) с ранним ПЭ возможно снижение числа блоков ПХТ с 5 до 4. Показатели 3-летней БСВ в группе больных, получивших лечение по редуцированной программе, составили 91,9 %, а при проведении полной программы — 92,5 % [88].

Собственные данные и результаты анализа мирового опыта позволили нам модифицировать протокол R-B-NHL-BFM 95 не только для больных из промежуточной группы риска, но и для пациентов с высоким риском, у которых был получен ранний (после 2-го блока) ПЭ. В результате подобной модификации мы сократили общее число блоков ПХТ для больных с поздними стадиями и 3–4-й группой риска, но с ранним ПЭ с 6 до 5 (табл. 8).

У больных, у которых был получен ранний ПЭ в виде ПР, 8-летняя БСВ составила $94,7 \pm 5,4$ % (средняя продолжительность наблюдения за больными $148,04 \pm 7,9$ мес.). Следует отметить, что случаев потери

ПЭ после его раннего достижения в нашем исследовании не наблюдалось (рис. 9).

Единственным событием, отмеченным при проведении протокола R-B-NHL-BFM 95red, стала вторая опухоль — ОМЛ, развившийся через 12 мес. после окончания лечения. Больному была проведена высокодозная терапия ОМЛ с последующей аллоТГСК. В течение 12 мес. после аллоТГСК больной ОМЛ и ЛБ находится в ПР.

Удовлетворительные результаты лечения пациентов с поздними стадиями и высокими группами риска, но с ранним (после 2-го блока) достижением ПЭ заставили нас продолжить модификацию программы. Наиболее важными с точки зрения показателей выживаемости являются первые 2 блока ПХТ. При условии достижения ПЭ последующая терапия выполняется с целью консолидации. Данное положение позволило продолжить лечение больных с ранним ПЭ, полученным после химиотерапии с ритуксимабом, по редуцированному протоколу, но уже без ритуксимаба (блоки СС, АА и ВВ) (табл. 9).

В результате такого подхода 7-летняя БСВ составила $93,3 \pm 6,0$ % (средняя продолжительность наблюдения за больными $120,4 \pm 9,5$ мес.) (рис. 10).

У 1 больного ЛБ в первой ПР через 1,5 года после окончания терапии развился рецидив с поражением лимфатических узлов брюшной полости и кишечника. В настоящее время проводится ПХТ по схеме ICE.

Следовательно, включение в программу В-NHL-BFM 95 ритуксимаба (протокол R-V-NHL-BFM 95) существенно повысило показатели выживаемости больных с III–IV стадией и 3–4-й группой риска. Основным показанием к редукции числа блоков ПХТ стало время достижения ПЭ. В случаях раннего (после 2-го блока) достижения ПЭ возможно не только уменьшение количества блоков ПХТ с 6 до 5, но и продолжение дальнейшего лечения без ритуксимаба (протокол г-V-NHL-BFM 95red).

Лечение по протоколу В-NHL-BFM 95 с включением ритуксимаба было проведено у 62 больных. Общее число введений ритуксимаба составило 255. Побочные эффекты при введении ритуксимаба отмечены у 60 (96,8 %) пациентов и представлены в табл. 10.

Наиболее частыми побочными реакциями, отмеченными при введении ритуксимаба, были аллергические высыпания (71,7 %) и лихорадка (70 %), боль в области опухолевого конгломерата (51,7 %) и слабость/сонливость (40 %). Степень выраженности побочных эффектов была различной, но у 57 (95 %) детей потребовалось временное прекращение введения ритуксимаба и назначение анальгетиков и антипиретиков (в случаях лихорадки, боли в области опухолевого конгломерата и головной боли), антигистаминных препаратов (при возникновении аллергических реакций) или глюкокортикостероидов при неэффективности антигистаминных препаратов либо появлении симптомов бронхоспазма. Подобная терапия позволяет успешно купировать побочные эффекты и продолжить введение препарата.

Изменение биохимических показателей крови, отражающих почечную и печеночную функции, при введении ритуксимаба было невозможно дифференцировать. Это связано с тем, что почти у всех больных, которым вводился ритуксимаб, отмечались биохимические признаки синдрома острого лизиса опухоли, характеризовавшегося повышением креатинина, мочевины, мочевой кислоты, фосфора и аминотрансфераз. Тем не менее значительного увеличения (> 2 раз по сравнению с исходным значением) показателей азотистого обмена и аминотрансфераз после введения ритуксимаба не наблюдалось.

Следует отметить, что при втором введении ритуксимаба нежелательные явления были отмечены у 5 (8,3 %) пациентов. В 2 (3,2 %) случаях потребовались прекращение введения препарата и медикаментозная коррекция. У 1 больного появилась аллергическая сыпь на коже (как и при первом введении), купированная введением антигистаминных препаратов. Во втором наблюдении при повторном введении ритуксимаба развился бронхоспазм, по поводу которого назначался дексаметазон.

При анализе частоты токсических осложнений противоопухолевой терапии в группах больных с ритуксимабом или без него статистически значимых различий не выявлено. Так, миелотоксический агранулоцитоз развивался у всех больных. Анемический синдром, потребовавший трансфузии эритроцитарной взвеси, отмечен у 94 % больных, получавших стандартную ПХТ, и у 95 % — ПХТ с ритуксимабом. Трансфузии тромбоконцентрата в связи с тромбоцитопенией выполнены у 87 % пациентов на фоне

Таблица 10. Побочные эффекты при первом введении ритуксимаба

Побочный эффект	Число больных (n = 60)	
	абс.	%
Слабость/сонливость	24	40,0
Головная боль	11	18,3
Боль в области опухолевого конгломерата	31	51,7
Тошнота	12	20,0
Аллергическая сыпь	43	71,7
Лихорадка	42	70,0
Гипотензия	1	1,7
Брадикардия	2	3,3
Бронхоспазм	4	6,7

стандартной ПХТ и у 84 % — при ПХТ с ритуксимабом. Фебрильная нейтропения отмечалась у всех больных в обеих анализируемых группах. Пневмонии при фебрильной нейтропении развились у 34 % детей. Лечение проводилось у 28 % больных по протоколу с включением ритуксимаба. Частота сепсиса составила 10 и 12 % у больных, получавших терапию с ритуксимабом или без него соответственно. Летальность, обусловленная инфекционными осложнениями, составила 5 % при стандартной терапии и 2 % на фоне ПХТ с ритуксимабом.

Высокоинтенсивная программа В-NHL-BFM 90/95 с включением ритуксимаба у больных с поздними стадиями и неблагоприятными группами риска является персонализированным методом выбора терапии В-НХЛ, учитывающим не только стандартные факторы (стадия, прогностическая группа риска, наличие/отсутствие поражения костного мозга/ЦНС), но и время наступления ПЭ. Снижение токсичности терапии за счет редукции дозы метотрексата в первом блоке ПХТ и уменьшение общего количества блоков с 6 до 5 позволяют максимально приблизить результаты лечения больных с поздними стадиями В-НХЛ к таковым у пациентов с ранними стадиями заболевания. Однако начинать терапию следует только в случае иммуногистохимического подтверждения диагноза, определения распространенности (стадии) опухолевого процесса и прогностической группы риска. Неадекватное лечение на начальных этапах существенно снижает эффективность блоковых программ и приводит к формированию резистентности. Данный факт следует иметь в виду, поскольку к настоящему времени эффективные протоколы терапии рецидивов и рефрактерных форм В-НХЛ продолжают разрабатываться.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ Т- И В-ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛИМФОМ

Диагноз ЛБЛ был установлен у 75 больных в возрасте 1–17 лет (медиана 8,8 года). Среди больных в 2,4 раза преобладали мальчики — 50 (66,7 %), девочек было 25 (33,3 %).

Т-линейный вариант ЛБЛ был диагностирован у 47 (62,7 %) детей, В-ЛБЛ — у 28 (37,3 %). Половозрастное распределение больных при Т- и В-ЛБЛ оказалось одинаковым (рис. 11).

Программы ПХТ, рекомендованные группой ВФМ (протоколы ALL-mBFM90/95, ALL IC-BFM 2002), являются риск-адаптированными, что означает дифференциро-

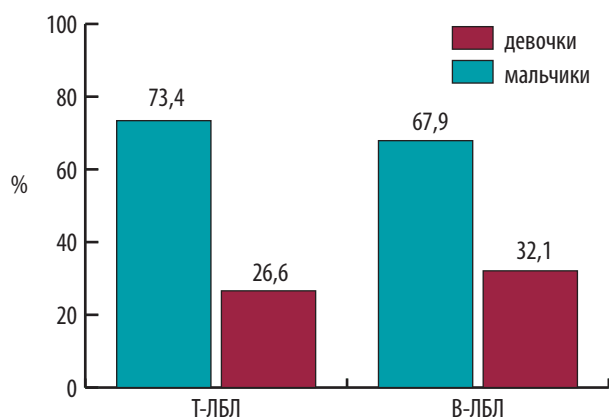


Рис. 11. Распределение больных лимфобластными лимфомами по полу

Т-ЛБЛ — Т-лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц; В-ЛБЛ — В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц.

Fig. 11. Distribution of patients with lymphoblastic lymphomas according to sex

Т-ЛБЛ — T-precursor lymphoblastic lymphoma; В-ЛБЛ — В-precursor lymphoblastic lymphoma.

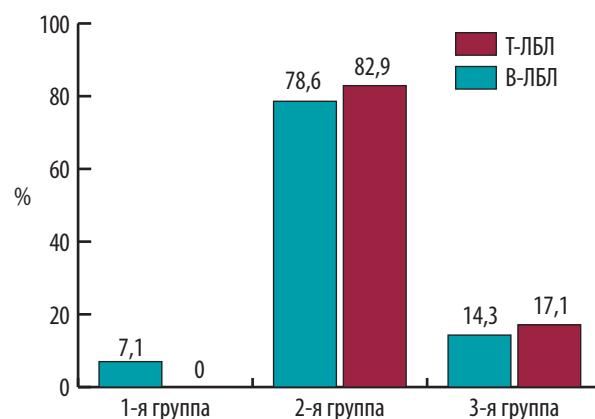


Рис. 12. Распределение больных лимфобластными лимфомами в соответствии с прогностическими группами риска

Т-ЛБЛ — Т-лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц; В-ЛБЛ — В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц.

Fig. 12. Distribution of patients with lymphoblastic lymphomas according to the prognostic risk groups

Т-ЛБЛ — T-precursor lymphoblastic lymphoma; В-ЛБЛ — В-precursor lymphoblastic lymphoma.

ванный подход к лечению, основанный не только на стадии заболевания, но и на клинико-прогностических характеристиках ЛБЛ (инициальный гиперлейкоцитоз, плохой ответ на 15-й и 33-й дни терапии, сокращение опухоли менее чем на 70 % к 33-му дню индукционного лечения) (рис. 12).

Анализ распределения больных по группам риска показал, что пациентов с 1-й (стандартной) группой риска при Т-ЛБЛ не было, а при В-ЛБЛ в данную группу были отнесены только 2 (7,1 %) больных. Статистически значимо чаще при ЛБЛ регистрировалась 2-я (средняя) группа риска: при Т-ЛБЛ — 39 (82,9 %) случаев, а при В-ЛБЛ — 22 (78,6 %). Высокая 3-я группа риска была у 8 (17,1 %) пациентов с В-ЛБЛ и у 6 (12,5 %) — с Т-ЛБЛ.

Из 75 пациентов, включенных в исследование, 17 (22,7 %) получили лечение по протоколу ALL-mBFM 90/95 и 58 (77,3 %) — ALL IC-BFM 2002. Несмотря на подавляющее большинство больных со 2-й группой (среднего) риска (41 [87,5 %] при Т-ЛБЛ и 22 [78,6 %] при В-ЛБЛ), современная программная ПХТ позволила добиться высоких показателей 5-летней ОВ, аналогичных таковым у больных ОЛЛ, — 82 ± 1 % [89].

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ

В исследование включен 41 больной с впервые установленным диагнозом АККЛ в возрасте 3–16 лет (медиана 9,5 года). Соотношение мальчики/девочки составило 1,3:1 (мальчиков было 23, девочек — 18) (табл. 11).

Костный мозг не был поражен ни у одного ребенка, включенного в исследование. Вовлечение в опухолевый процесс ЦНС в виде очагового поражения головного мозга наблюдалось у 1 ребенка с АККЛ в костях основания черепа.

На момент первичной диагностики у большинства больных определялись поздние стадии опухоли (табл. 12).

Из данных табл. 12 видно, что большинство детей (31; 75,61 %) имели генерализованные (III и IV) стадии АККЛ. II стадия была диагностирована только у 9 (21,95 %)

Таблица 11. Характеристика детей с анапластической крупноклеточной лимфомой в различных группах по возрасту и полу

Возраст	Число больных (n = 41)				Всего (n = 41)	
	Мальчики (n = 23)		Девочки (n = 18)		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
3 года 1 мес. — 7 лет	3	13,04	3	16,67	6	14,63
7 лет 1 мес. — 11 лет	9	39,13	2	11,11	11	26,83
11 лет 1 мес. — 16 лет	11	47,83	13	72,22	24	58,54

Таблица 12. Распределение детей с анапластической крупноклеточной лимфомой по стадиям (S. Murphy, 1980)

Стадия	Число больных (n = 41)	
	абс.	%
I	1	2,44
II	9	21,95
III	19	46,34
IV	12	29,27

Таблица 13. Распределение детей с анапластической крупноклеточной лимфомой в соответствии с прогностическими группами риска

Группа риска	Число больных (n = 41)	
	абс.	%
1-я	0	0
2-я	35	85,4
3-я	6	14,6

больных, тогда как I стадия у детей, включенных в наше исследование, была установлена только у 1 (2,44 %) ребенка.

В основе выделения прогностических групп риска при АККЛ лежат клинические характеристики заболевания: поражение легочной ткани, кожи и костей. Среди включенных в наше исследование детей большинство (85,4 %) имели 2-ю прогностическую группу риска (табл. 13).

Ни у одного ребенка не установлена 1-я прогностическая группа риска. Преобладали дети со 2-й прогностической группой риска.

Терапия по протоколу В-NHL-BFM 95 проведена 21 пациенту (табл. 14).

Частота ПР составила 85,7 % (18 пациентов). ЧР получены у 3 (14,3 %) больных. Корреляция между БСВ и гистологическим вариантом у детей с АККЛ в нашей работе не прослеживалась. Так, при мелкоклеточном варианте АККЛ 7-летняя БСВ составила $56,34 \pm 14,12$ %, при лимфогистиоцитарном — $67,13 \pm 13,01$ %, при классическом — $76,54 \pm 15,25$ %. Следовательно, 7-летняя БСВ несколько хуже при мелкоклеточном варианте по сравнению с классическим ($56,34 \pm 14,12$ vs $76,54 \pm 15,25$ %), однако различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,38$).

В зависимости от размера опухоли в наибольшем измерении 7-летняя БСВ составила $66,67 \pm 13,87$ % при опухолевом конгломерате менее 5 см, $75,0 \pm 14,72$ % при опухоли 5,1–10,0 см, $72,22 \pm 16,12$ % при опухоли более 10,1 см. Следовательно, размеры опухоли существенно не влияют на результат 7-летней БСВ у детей с АККЛ.

При II стадии АККЛ 7-летняя БСВ составила $88,91 \pm 10,13$ %, при III стадии — $79,24 \pm 13,57$ %, а при IV — $58,82 \pm 7,89$ % ($p = 0,69$). Единственный пациент с I стадией АККЛ остается под наблюдением в первой полной ремиссии ко времени окончания исследования (срок наблюдения 64 мес.).

Стадия заболевания, а также наличие/отсутствие распространения опухоли на легочную ткань, кожу и кости лежат в основе выделения прогностических групп риска, согласно рекомендациям группы BFM. В нашем исследовании больных с 1-й группой риска не было. При сравнении 7-летней БСВ у больных 2-й и 3-й групп риска статистически значимые различия не выявлены ($p = 0,65$). У больных 2-й группы риска 7-летняя БСВ составила $71,46 \pm 9,18$ %, а 3-й — $46,05 \pm 18,61$ %.

При АККЛ у детей статистически значимым фактором неблагоприятного прогноза является экспрессия опухоли антигенов Т-клеток. Наши данные согласуются с мировыми. Так, на ежегодной конференции группы BFM, проходившей в 2010 г. в Анталии, были представлены данные, согласно которым при обнаружении на опухолевых клетках АККЛ антигена CD3 (Т-клеточного маркера) 3-летняя БСВ составляет около 40 %. В ряде работ была показана статистически значимая корреляция низких показателей БСВ и обнаружения на опухолевых клетках антигенов CD3 и CD4. С учетом данного факта в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2007 г. пациенты с АККЛ, у которых определяются Т-клеточные маркеры, получают лечение по модифицированному протоколу НИИ ДОГ-АККЛ-2007. Модификация заключалась во включении в блоки терапии L-аспарагиназы и проведения поддерживающей терапии винбластином на протяжении 0,5 года. При отсутствии Т-клеточных антигенов проводится стандартная программа В-NHL-BFM 95 для АККЛ. Сравнительная клиническая характеристика больных представлена в табл. 15.

Больных с 1-й группой риска в исследовании не было.

Следовательно, анализируемые группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, стадиям и прогностическим группам риска. При лечении по протоколу

Таблица 14. Результаты лечения анапластической крупноклеточной лимфомы по протоколу В-NHL-BFM 95 с учетом клинических и иммуноморфологических факторов

Показатель	7-летняя БСВ, %	<i>p</i>
II стадия	$88,91 \pm 10,13$	0,69
III стадия	$79,24 \pm 13,57$	
IV стадия	$58,82 \pm 7,89$	
2-я группа риска	$71,46 \pm 9,18$	0,65
3-я группа риска	$46,05 \pm 18,61$	
ЛДГ < 500 ЕД/л	$62,78 \pm 14,23$	0,90
ЛДГ 500–1000 ЕД/л	$69,38 \pm 16,39$	
Опухоль < 5 см	$66,67 \pm 13,87$	0,54
Опухоль 5,1–10,0 см	$75,0 \pm 14,72$	
Опухоль > 10,1 см	$72,22 \pm 16,12$	
Классический гистологический вариант АККЛ	$76,54 \pm 15,25$	0,38
Мелкоклеточный гистологический вариант АККЛ	$56,34 \pm 14,12$	
Лимфогистиоцитарный вариант АККЛ	$67,13 \pm 13,01$	
Т-клеточные антигены (+)	$44,44 \pm 9,53$	0,02
Т-клеточные антигены (–)	$89,47 \pm 8,16$	

Таблица 15. Сравнительная характеристика больных анапластической крупноклеточной лимфомой, получавших лечение по протоколам В-NHL-BFM 95 и НИИ ДОГ-АККЛ-2007

Показатель	В-NHL-BFM 95 (<i>n</i> = 21)	НИИ ДОГ-АККЛ-2007 (<i>n</i> = 20)
Медиана (диапазон) возраста, лет	9,7 (3–16)	9,4 (4–16)
Соотношение мальчики/девочки	1,3:1	1,4:1
I стадия	1 (4,8 %)	0 (0 %)
II стадия	4 (19 %)	5 (25 %)
III стадия	9 (42,8 %)	10 (50 %)
IV стадия	7 (33,3 %)	5 (25 %)
2-я группа риска	19 (90,5 %)	16 (80 %)
3-я группа риска	2 (9,5 %)	4 (20 %)

терапии НИИ ДОГ-АККЛ-2007 рефрактерного течения заболевания, рецидивов и смертности, обусловленной токсичностью проводимой терапии, не отмечалось. Срок наблюдения за больными составил 82 мес. Интересно отметить, что с учетом иммунологических особенностей АККЛ и проведения дифференцированной терапии факторы неблагоприятного прогноза (поздняя стадия и высокая прогностическая группа риска) потеряли свое значение.

В отличие от протокола НИИ ДОГ-АККЛ-2007 стандартная программа терапии АККЛ В-NHL-BFM 90/95 не учитывает иммунологические особенности опухоли. При использовании данной программы показатель 7-летней ОВ составил $86,2 \pm 9,1$ % (средняя продолжительность наблюдения $88,11 \pm 10,64$ мес.) (рис. 13).

У детей с АККЛ, которым проводилось лечение по протоколу В-NHL-BFM 90/95, 7-летняя БСВ составила $64,3 \pm 13,0$ % (средняя продолжительность наблюдения $92,71 \pm 10,64$ мес.) (рис. 14).

У больных АККЛ, лечение которым проводилось по программе В-NHL-BFM 90/95, 8-летняя БРВ составила $71,2 \pm 12,4$ % со средней продолжительностью наблюдения $98,64 \pm 12,44$ мес., тогда как после терапии по протоколу НИИ ДОГ-АККЛ-2007 рецидивов не наблюдалось (рис. 15).

Рецидивы у 6 больных после лечения по программе В-NHL-BFM 90/95 отмечены в срок от 1 мес. до 5 лет после достижения ПР. Учитывая высокую чувствитель-

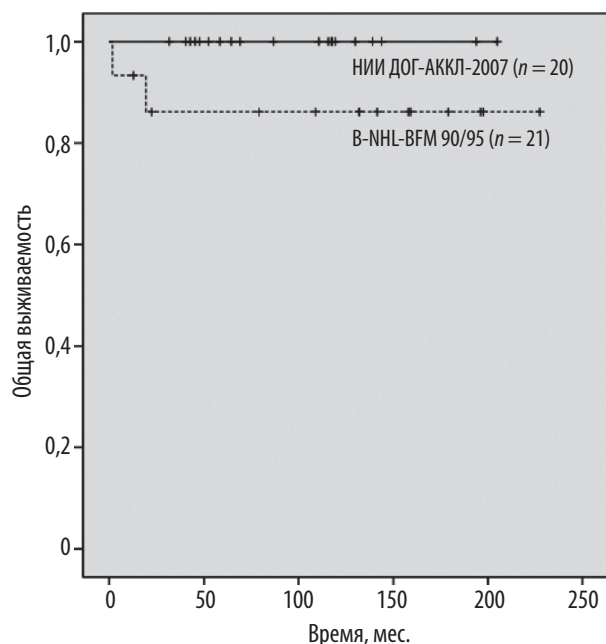


Рис. 13. Общая выживаемость детей с анапластической крупноклеточной лимфомой, лечение которым проводилось по протоколам В-NHL-BFM 90/95 и НИИ ДОГ-АККЛ-2007 ($p > 0,05$)

Fig. 13. The overall survival rates of children with anaplastic large-cell lymphoma treated according to В-NHL-BFM 90/95 and НИИ ДОГ-АККЛ-2007 protocols ($p > 0.05$)

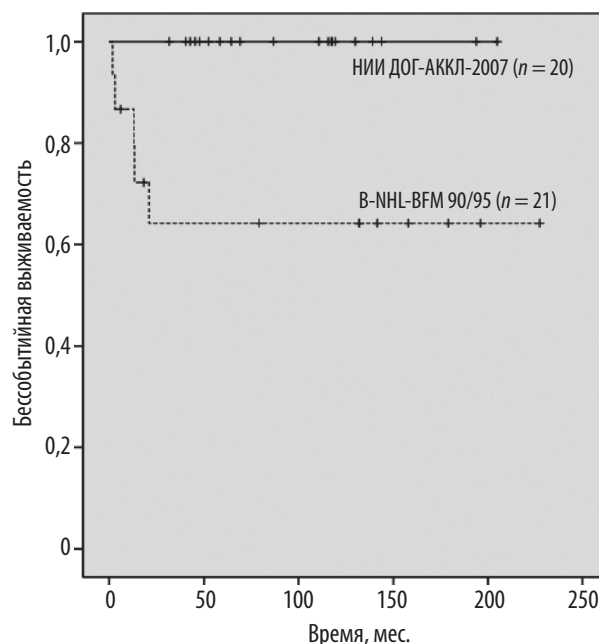


Рис. 14. Бессобытийная выживаемость детей с анапластической крупноклеточной лимфомой, лечение которым проводилось по протоколам В-NHL-BFM 90/95 и НИИ ДОГ-АККЛ-2007 ($p = 0,03$)

Fig. 14. The event-free survival rates of children with anaplastic large-cell lymphoma treated according to В-NHL-BFM 90/95 and НИИ ДОГ-АККЛ-2007 protocols ($p = 0.03$)

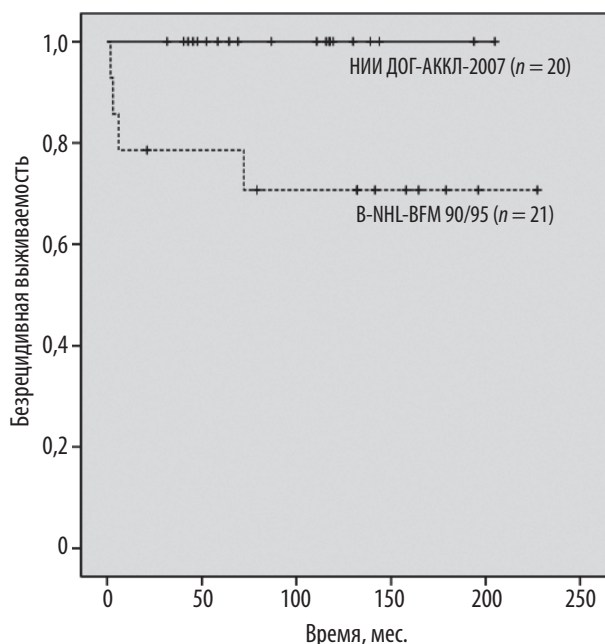


Рис. 15. Безрецидивная выживаемость детей с анапластической крупноклеточной лимфомой, лечение которым проводилось по протоколам В-NHL-BFM 90/95 и НИИ ДОГ-АККЛ-2007 ($p = 0,04$)

Fig. 15. The relapse-free survival rates of children with anaplastic large-cell lymphoma treated according to В-NHL-BFM 90/95 and НИИ ДОГ-АККЛ-2007 protocols ($p = 0.04$)

ность к химиотерапии рецидивов АККЛ, противорецидивная терапия 3 больным проводилась по программе НИИ ДОГ-АККЛ-2007 с хорошим эффектом. У 3 детей применялась программа ALL IC-BFM 2002 (блоковая терапия для группы высокого риска), после которой у

2 больных получена повторная ПР (1 пациент остается под наблюдением, другой — умер от инфекционных осложнений) и у 1 — ЧР с последующим прогрессированием АККЛ.

Следовательно, протокол НИИ ДОГ-АККЛ-2007 позволил статистически значимо улучшить показатели БСВ в группе больных с экспрессией Т-клеточных маркеров и нивелировать неблагоприятное влияние на прогноз поздних стадий и высоких групп риска. Все больные, получавшие терапию по протоколу НИИ ДОГ-АККЛ-2007, остаются под наблюдением 7 лет. Проведение индивидуализированной риск-адаптированной терапии с учетом не только стандартных критериев прогностических групп риска (стадия заболевания, поражение легких, костей и кожи), но и иммунных характеристик АККЛ лежит в основе успешного лечения детей с АККЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, программы дифференцированной терапии, рекомендованные группой ВФМ, основаны на риск-адаптированном подходе, учитывающем иммуноморфологические особенности НХЛ, стадии и прогностические группы риска. Лечение по данным протоколам позволило добиться высоких показателей 15-летней БСВ, достигающей 75–80 %. Дальнейшая модификация существующих протоколов лечения НХЛ основана на достижениях фундаментальной онкологии. Успешным примером современной модификации протокола В-NHL-BFM 95 стало включение ритуксимаба, что привело к улучшению 5-летней БСВ больных с поздними стадиями В-НХЛ до 93 %.

Накопление и обобщение данных о прогностическом значении иммунофенотипа при АККЛ и его влияние на

показатели выживаемости больных стали основой для разработки протокола НИИ ДОГ-АККЛ-2007, stratифицирующего пациентов на группы риска с учетом экспрессии Т-клеточных антигенов. Подобный подход привел к тому, что все 20 больных, получавших лечение по протоколу НИИ ДОГ-АККЛ-2007, остаются под наблюдением в течение 7 лет.

Полученные данные позволяют считать, что интеграция достижений онкоиммунологии, молекулярной биологии и цитогенетики станет основой последующей модификации существующих программ терапии НХЛ и будет способствовать дальнейшему повышению эффективности лечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Т.Т. Валиев, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич.

Сбор и обработка данных: Т.Т. Валиев, А.В. Попа.

Предоставление материалов исследования: Т.Т. Валиев, А.В. Попа, А.С. Левашов, Е.С. Беляева, Н.С. Куличкина, Б.В. Курдюков, Р.С. Равшанова.

Анализ и интерпретация данных: Т.Т. Валиев, А.В. Попа.

Подготовка рукописи: Т.Т. Валиев, А.В. Попа.

Окончательное одобрение рукописи: Т.Т. Валиев, А.В. Попа, А.С. Левашов, Е.С. Беляева, Н.С. Куличкина, Б.В. Курдюков, Р.С. Равшанова.

Административная поддержка: А.В. Попа, Г.Л. Менткевич.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008. pp. 439.
- Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, 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.
- Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, et al. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol.* 2009;144(1):24–40. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07393.x.
- Baccarani M, Corbelli G, Amadori S, et al. Adolescent and adult lymphoblastic leukemia: prognostic features outcome of therapy. A study of 293 patients. *Blood.* 1982;60(3):677–84.
- Gill PS, Meyer PR, Pavlova Z, et al. B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical, morphologic and immunologic findings. *J Clin Oncol.* 1986;4(5):737–43.
- Bernstein JL, Coleman CN, Strickler JG, et al. Combined modality therapy for adult with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt and Burkitt-like type). *J Clin Oncol.* 1986;4(6):847–58.
- Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood.* 1999;94(10):3294–306.
- Patte C, J. Michon, Frappaz D, et al. Therapy of Burkitt and other B-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma: experience with the LMB protocols of the SFOP (French Paediatric Oncology Society) in children and adults. *Bail Clin Haematol.* 1994;7(2):339–48. doi: 10.1016/s0950-3536(05)80206-9.
- Patte C, Philip T, Rodary C, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol.* 1991;9(1):123–32.
- Sun XF, Su YS, Liu DG, et al. Comparing CHOP, CHOP+HD-MTX, and BFM-90 regimens in the survival rate of children and adolescents with B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ai Zheng.* 2004;23(8):933–8.
- Muller J, Csoka M, Jakab Z, et al. Hungarian experience with non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *Magy Onkol.* 2006;50(3):253–9.
- Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):387–93. doi: 10.1200/jco.2010.33.3369.
- Schwenn M, Blattner S, Lynch E, et al. HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1991;9(1):133–8.
- Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 1996;14(4):1252–61.
- Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small noncleaved-cell lymphoma have similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):925–34.
- Atra A, Gerrard M, Hobson R, et al. Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and IV stage B-cell non-Hodgkin lymphoma – results of the UKCCSG 9003 protocol. *Br J Cancer.* 1998;77(12):2281–5. doi: 10.1038/bjc.1998.379.
- Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, 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.
- Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood.* 2001;97(11):3370–9. doi: 10.1182/blood.v97.11.3370.
- Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood.* 2007;109(7):2773–80. doi: 10.1182/blood-2006-07-036673.
- Laver JH, Kravaka JM, Hutchison RE, et al. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):541–7. doi: 10.1200/jco.2005.11.075.
- Woessmann W, Seidemann K, Mann G et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood.* 2005;105(3):948–58. doi: 10.1182/blood-2004-03-0973.
- Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy. *Br J Haematol.* 2008;141(6):840–87. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07144.x.
- Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1782–19. doi: 10.1200/jco.2003.08.151.
- Akbayram S, Dogan M, Akgun C, et al. Use of rituximab in three children with relapsed/refractory Burkitt lymphoma. *Target Oncol.* 2010;5(4):291–4. doi: 10.1007/s11523-010-0161-6.
- Okur VF, Oguz A, Karadeniz C, et al. Refractoriness to rituximab monotherapy in a child with relapsed/refractory Burkitt non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23(1):25–31. doi: 10.1080/08880010500313298.
- Holmberg LA, Maloney D, Bensinger W. Immunotherapy with rituximab/interleukin-2 after autologous stem cell transplantation as treatment for CD20+ non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymph Myel.* 2006;7(2):135–9. doi: 10.3816/clm.2006.n.051.
- Cooney-Qualter E, Krailo M, Angiolillo A et al. A Phase I Study of 90Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan in Children and Adolescents with Relapsed/Refractory CD20-Positive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Children's Oncology Group study. *Clin Cancer Res.* 2007;13(Suppl 18):5652–60. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-07-1060.
- Richard H, Termuhlen A, Smith L, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in children with refractory or relapsed lymphoma: results of Children's Oncology Group Study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(2):249–58. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.07.002.
- Pinkel D, Johnson W, Aur RJ. Non-Hodgkin's lymphoma in children. *Br J Cancer.* 1975;2:298–323.
- Wollner N, Exelby PR, Lieberman PH. Non-Hodgkin's lymphoma in children: a progress report on the original patients treated with the LSA2-L2 protocol. *Cancer.* 1979;44(6):1990–9. doi: 10.1002/1097-0142(197912)44:6<1990::aid-cnrc2820440605>3.0.co;2-9.
- Asselin BL, Devidas M, Wang C, et al. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood.* 2011;118(4):874–83. doi: 10.1182/blood-2010-06-292615.
- Wiernik P, Goldman J, Dutcher J. Neoplastic disease of the blood. Cambridge; 2003. 1216 p.

- 33.** Tubergen D, Krailo M, Meadows A, et al. Comparison of treatment regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol Leuk.* 1999;13(3):335–42.
- 34.** Amylon MD, Shuster J, Pullen J, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma; Pediatric Oncol Group study. *Leukemia.* 1999;13(3):335–42. doi: 10.1038/sj.leu.2401310.
- 35.** Patte C, Philip T, Rodary C, et al. Improved survival rate in children with stage III-IV B-cell non-Hodgkin lymphoma and leukemia using multiagent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol.* 1986;4(8):1219–26.
- 36.** Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood.* 1992;80(10):2471–8.
- 37.** Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol.* 1995;13(2):359–72.
- 38.** Nachman J, Sather HN, Cherlow JM, et al. Response of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with and without cranial irradiation: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(3):920–30.
- 39.** Tang JY, Xue HL, Chen J, et al. Multi-center trial based on SCMC-ALL-2005 for children's acute lymphoblastic leukemia. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2013;51(7):495–501.
- 40.** Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2339–47. doi: 10.1200/jco.2009.25.1983.
- 41.** Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(22):2753–9. doi: 10.1200/jco.2011.40.8724.
- 42.** Lambe CU, Averett DR, Paff MT, et al. 2-Amino-6-methoxypurine arabinoside: an agent for T-cell malignancies. *Cancer Res.* 1995;55(15):3352–6.
- 43.** Cooper TM, Razzouk BI, Gerbing R, et al. Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523): a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(7):1141–7. doi: 10.1002/psc.24398.
- 44.** Schroeder H, Garwicz S, Kristinsson J, et al. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study of 315 patients from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Med Pediatr Oncol.* 1995;25(5):372–8. doi: 10.1002/mpo.2950250503.
- 45.** Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favourable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med.* 2003;198(6):851–62. doi: 10.1084/jem.20031074.
- 46.** Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood.* 2003;101(10):3835–9. doi: 10.1182/blood.v101.10.3835.
- 47.** Wheeler K, Richards S, Bailey C, et al. Comparison of bone marrow transplant and chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: the MRC UKALL X experience. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Br J Haematol.* 1998;101(1):94–103. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00676.x.
- 48.** Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood.* 1985;66(4):848–58.
- 49.** Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;85(2):206–15. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.06.004.
- 50.** Sibon D, Fournier M, Briere J, et al. Prognostic Factors and Long Term Outcome of 138 Adults with Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: a Retrospective Study by the Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA). *Blood.* 2010;116: Abstract 322.
- 51.** Park SJ, Kim S, Lee DH, et al. Primary Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma in Korean Adults: 11 Years' Experience at Asan Medical Center. *Yonsei Med J.* 2008;49(4):601–9. doi: 10.3349/yjm.2008.49.4.601.
- 52.** Wang YF, Yang YL, Gao ZF, et al. Clinical and laboratory characteristics of systemic anaplastic large cell lymphoma in Chinese patients. *J Hematol Oncol.* 2012;5(1):38. doi: 10.1186/1756-8722-5-38.
- 53.** Amin HM, Lai R. Pathobiology of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 2007;110(7):2259–67. doi: 10.1182/blood-2007-04-060715.
- 54.** Moreno L, Garzon L, Bautista FJ, et al. Diagnosis of paediatric anaplastic large-cell lymphoma: a historical perspective from a single institution. *Clin Transl Oncol.* 2009;11(5):318–21. doi: 10.1007/s12094-009-0360-8.
- 55.** Le Deley MC, Reiter A, Williams D, et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood.* 2008;111(3):1560–6. doi: 10.1182/blood-2007-07-100958.
- 56.** Pillon M, Gregucci F, Lombardi A, et al. Results of AIEOP LNH-97 protocol for the treatment of anaplastic large cell lymphoma of childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(5):828–33. doi: 10.1002/psc.24125.
- 57.** Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 1999;93(11):3913–21.
- 58.** Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood.* 2008;111(12):5496–504. doi: 10.1182/blood-2008-01-134270.
- 59.** Abramov D, Oschlies I, Zimmermann M, et al. Expression of CD8 is associated with non-common type morphology and outcome in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica.* 2013;98(10):1547–53. doi: 10.3324/haematol.2013.085837.
- 60.** Damm-Welk C, Mussolin L, Zimmermann M, et al. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 2014;123(3):334–7. doi: 10.1182/blood-2013-09-526202.
- 61.** Bonvini P, Gastaldi T, Falini B, et al. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM-ALK), a novel Hsp90-client tyrosine kinase: down-regulation of NPM-ALK expression and tyrosine phosphorylation in ALK+ CD30+ lymphoma cells by Hsp90 antagonist 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin. *Cancer Res.* 2002;62(5):1559–66.
- 62.** Ergin M, Denning MF, Izban KF, et al. Inhibition of tyrosine kinase activity induces caspase-dependent apoptosis in anaplastic large cell lymphoma with NPM-ALK (p80) fusion protein. *Exp Hematol.* 2001;29(9):1082–90. doi: 10.1016/s0301-472x(01)00688-9.
- 63.** Han Y, Amin HM, Franko B, et al. Loss of SHP1 enhances JAK3/STAT3 signaling and decreases proteasome degradation of JAK3 and NPM-ALK in ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 2006;108(8):2796–803. doi: 10.1182/blood-2006-04-017434.
- 64.** Ogura M, Tobinai K, Hatake K, et al. Phase I/II study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2014;105(7):840–6. doi: 10.1111/cas.12435.
- 65.** Mosse YP, Lim MS, Voss SD, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):472–80. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70095-0.
- 66.** Brugieres L, Le Deley MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: a results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):897–903. doi: 10.1200/jco.2008.18.1487.
- 67.** Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood.* 2001;97(12):3699–706. doi: 10.1182/blood.v97.12.3699.
- 68.** Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(22):3065–71. doi: 10.1200/jco.2011.34.8417.
- 69.** Goldberg JD, Casulo C, Horwitz SM. The role of hematopoietic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphomas. In: *Non-Hodgkin Lymphoma Cancer Drug Discovery and Development.* Springer; 2013. pp. 279–93. doi: 10.1007/978-1-4614-5851-7_16.
- 70.** Giulino-Roth L, Ricafort R, Kernan NA, et al. Ten-year follow-up of pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma treated with allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(12):2018–24. doi: 10.1002/psc.24722.
- 71.** Woessmann W, Peters C, Lenhard M. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents – a Berlin-Frankfurt-Munster group report. *Br J Haematol.* 2006;133(2):176–82. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06004.x.
- 72.** Mori T, Takimoto T, Katano N, et al. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol.* 2006;132(5):594–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05910.x.
- 73.** Луговская С.А., Почтарь М.Е., Тулицын Н.Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. М.: Триада, 2005. 165 с. [Lugovskaya SA, Pochtar' ME, Tupitsyn NN. Immunofenotipirovanie v diagnostike gemoblastozov. (Immunophenotyping in diagnosis of hemoblastoses.) Moscow: Triada Publ.; 2005. 165 p. (In Russ)]
- 74.** Курильников А.Я. Мабтера — первые моноклональные антитела в терапии неходжкинских лимфом. Современная онкология. 2002;4(1):25–8. [Kuril'nikov AYa. Mabtera: first monoclonal antibodies in therapy of non-Hodgkin's lymphomas. *Sovremennaya onkologiya.* 2002;4(1):25–8. (In Russ)]
- 75.** Reff M, Carner C, Chambers K, et al. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994;83(2):435–45.
- 76.** Okur FV, Oguz A, Karadeniz C, et al. Refractoriness to rituximab monotherapy in a child with relapsed/refractory Burkitt non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23(1):25–31. doi: 10.1080/0888001050013298.
- 77.** Marcus R, Hagenbeek A. The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol.* 2007;78(s67):5–14. doi: 10.1111/j.1600-0609.2006.00789.x.
- 78.** Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab. *Drugs.* 2003;63(8):803–43. doi: 10.2165/00003495-200363080-00005.

79. Михайлова Н.Б. Роль ритуксимаба в лечении неходжкинских лимфом (реферативный обзор рандомизированных клинических исследований). Современная онкология. 2009;11(3):28–31.

[Mikhailova NB. Role of rituximab in treatment of non-Hodgkin's lymphomas (abstract review of randomized clinical trials). *Sovremennaya onkologiya*. 2009;11(3):28–31. (In Russ)]

80. Li X, Liu Z, Cao J, et al. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in China: a 10-year retrospective follow-up analysis of 437 cases from Shanghai Lymphoma Research Group. *Ann Hematol*. 2012;91(6):837–45. doi: 10.1007/s00277-011-1375-0.

81. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106(7):1569–80. doi: 10.1002/oncr.21776.

82. Fayad L, Thomas D, Romaguera J. Update of the M. D. Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphomas. *Clin Lymph Myel*. 2007;8(2):57–62. doi: 10.3816/clm.2007.s.034.

83. Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Phase II Window Study on Rituximab in Newly Diagnosed Pediatric Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Burkitt Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3115–21. doi: 10.1200/jco.2009.26.6791.

84. Bilic E, Femenic R, Conja J, et al. CD20-positive childhood B-non-Hodgkin lymphoma: morphology, immunophenotype and a novel treatment approach: a single center experience. *Coll Antropol*. 2010;34(1):171–5.

85. Смирнова Н.В., Мякова Н.В., Белогурова М.Б. и др. Лечение зрелоклеточных В-клеточных неходжкинских лимфом с использованием комбинированной иммунохимиотерапии: возможности оптимизации терапевтической стратегии. Онкогематология. 2015;10(4):15–24. doi: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-15-24.

[Smirnova NV, Myakova NV, Belogurova MB, et al. Treatment of B-cells non-Hodgkin lymphomas with combined immunochemotherapy: ability to treatment optimization. *Oncohematology*. 2015;10(4):15–24. doi: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-15-24. (In Russ)]

86. Miyamoto KI, Kobayashi Y, Maeshima AM, et al. Clinicopathological prognostic factors of 24 patients with B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Int J Hematol*. 2016;103(6):693–702. doi: 10.1007/s12185-016-1989-z.

87. Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy. *Br J Haematol*. 2008;141(6):840–7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07144.x.

88. Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*. 2007;109(7):2773–80. doi: 10.1182/blood-2006-07-036673.

89. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):174–84. doi: 10.1200/jco.2013.48.6522.

