

# Клиническая характеристика и результаты терапии рецидивов/рефрактерных форм неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы и анализ собственных данных

Т.Т. Валиев

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, НИИ детской онкологии и гематологии;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru)

Несмотря на разработку и активное использование современных высокоэффективных протоколов лечения неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей, результаты терапии рецидивов и рефрактерных форм остаются неудовлетворительными. В настоящей статье приведен мировой и собственный опыт лечения рецидивов/рефрактерных форм различных вариантов НХЛ у детей: лимфобластных лимфом из клеток-предшественников, анапластической крупноклеточной лимфомы и гетерогенной группы лимфом из зрелых В-клеток. Представлены противорецидивные схемы лечения, результаты использования неларабина, ритуксимаба, кризотиниба, брентуксимаба ведотина, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении рецидивов и рефрактерных форм НХЛ. При анализе терапии рецидивов 27 больных с НХЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, показатель общей выживаемости составил  $29,1 \pm 7,9$  % (медиана наблюдения  $56,3 \pm 14,4$  мес). Попытки терапии первично рефрактерного течения НХЛ оказались неудачными. Собственные и литературные данные заставляют проводить дальнейший поиск терапевтических решений, направленных на повышение результатов терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, рецидивы, лечение, дети

**Для цитирования:** Валиев Т.Т. Клиническая характеристика и результаты терапии рецидивов/рефрактерных форм неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. Онкогематология 2018;13(2):21–31

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-21-31

## Clinical characteristics and treatment results of pediatric relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphomas

T.T. Valiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Pediatric Oncology  
and Hematology Research Institute; 23 Kashirskoye Shosse, 115478 Moscow, Russia

Despite the development and active use of modern high-effective therapeutic protocols for pediatric non-Hodgkin's lymphomas (NHL), treatment results of relapses and refractory disease are unsatisfactory. In the current issue international practices and own experience in relapsed/refractory pediatric NHL are presented: lymphoblastic lymphomas, anaplastic large cell lymphoma, and heterogeneous group of mature B-cell lymphomas. Chemotherapy protocols, results of nelarabine, rituximab, crizotinib, brentuximab vedotin, stem cell transplantation use for relapsed/refractory pediatric NHL treatment are presented. In 27 relapsed NHL patients treated in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, overall survival was  $29.1 \pm 7.9$  % (median follow-up  $56.3 \pm 14.4$  months). Primary refractory NHL cases were fatal. Own and literature data make it necessary further study of new therapeutic approaches aimed at improvement of results in relapsed/refractory NHL.

**Key words:** non-Hodgkin's lymphomas, relapse, treatment, children

**For citation:** Valiev T.T. Clinical characteristics and treatment results of pediatric relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphomas. Onkologematologiya = Oncohematology 2018;13(2):21–31

Современные программы терапии неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей являются высокоэффективными и позволяют получить общую выживаемость и выздоровление у 98–100 % пациентов с I–II стадиями заболевания и 1–2-й группами риска, тогда как 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у больных из группы среднего и высокого риска составляет около 90 и 80 % соответственно [1]. Подобные результаты

оказались возможными благодаря принципу риска-адаптированной терапии, положенному в основу протоколов лечения НХЛ. Согласно стратификации больных на группы риска учитываются не только иммуноморфологические особенности опухоли, но и стадия заболевания, показатели биологической активности опухоли, клинические особенности (наличие/отсутствие поражения костного мозга, центральной нервной

системы (ЦНС), время наступления полного противоопухолевого эффекта) НХЛ. Тем не менее большую проблему представляют случаи рецидивов и рефрактерного течения НХЛ. По времени наступления рецидивы делятся на ранние (возникающие ранее чем через 6 мес после окончания терапии) и поздние (регистрируемые позже чем через 6 мес после окончания лечения). В зависимости от поражаемых органов при рецидиве НХЛ выделяют костномозговой, экстрамедуллярный (с поражением ЦНС, яичек, кожи и др.) и комбинированный рецидивы.

В отличие от протоколов терапии 1-й линии НХЛ программы лечения рецидивов/рефрактерных форм не разработаны. В одном из исследований, проводимом Children's Oncology Group (COG), было показано, что 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных с рецидивом НХЛ составляет 30 % при проведении программы терапии 2-й линии DECALL (дексаметазон, этопозид, цисплатин, цитарабин, L-аспарагиназа) [2].

Наиболее часто среди НХЛ у детей рецидивы происходят при анапластической крупноклеточной лимфоме (АККЛ) и составляют 25–35 %. Как правило, рецидивы возникают в течение 3–6 мес после окончания терапии [3]. Несмотря на достаточно высокий процент рецидивов, последние при АККЛ характеризуются высокой химиочувствительностью. Режимы противорецидивной химиотерапии широко варьируют от монотерапии винбластином до высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с аутологичной/аллогенной трансплантацией костного мозга (ауто-/аллоТКМ) и в 30–60 % случаев позволяют получить повторные полные ремиссии. Исследование, проведенное немецкой группой BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), установило, что 5-летняя ОВ у детей после первого рецидива АККЛ составляет  $57 \pm 6$  %, тогда как при нечувствительности АККЛ к ПХТ 1-й линии —  $25 \pm 11$  %. В данной работе продемонстрировано отрицательное прогностическое влияние экспрессии CD3 на опухолевых клетках. Так, ОВ больных с CD3-позитивным вариантом АККЛ была  $18 \pm 12$  %, тогда как при CD3-негативном —  $72 \pm 9$  % ( $p < 0,001$ ) [4].

В ряде случаев удается получить 2-ю полную ремиссию после терапии 1-й линии. Описан хороший эффект при лечении рецидивов по программе ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Во французском исследовании под руководством L. Brugieres показана возможность получения 2-й и последующих ремиссий на монотерапии винбластином с последующей ТГСК. Данный подход позволил получить 5-летнюю 65% ОВ [5]. Эффективность монотерапии винбластином при резистентности рецидива АККЛ к ПХТ убедительно продемонстрирована в работе R. Garner et al. [6].

Число работ, посвященных вопросам терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ из зрелых В-клеток (В-НХЛ), весьма незначительно. Практически

отсутствуют данные о способах получения 2-й и последующих ремиссий в зависимости от иммуноморфологического варианта В-НХЛ. Согласно данным A. Reiter, которые он представил на IV Международном симпозиуме по лечению НХЛ у детей, подростков и молодых взрослых (Нью-Йорк, 2012 г.), эффективных программ терапии рецидивов лимфомы Беркитта (ЛБ) до настоящего времени не разработано. Сообщается о возможности применения протокола терапии по схеме RICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид), при котором частота полных ремиссий составляет 28 % [7]. Похожие результаты получены в исследовании M. Cairo et al., где 2-летняя ОВ в случаях рецидива или рефрактерного течения составила 10–31 % [8].

В связи с небольшим числом наблюдений большинство работ объединяет рецидивы и рефрактерные варианты течения В-НХЛ, и лишь в единичных исследованиях проводится дифференцированный анализ эффективности терапии при рецидивах и рефрактерных формах В-НХЛ. Так, в исследовании, выполненном японскими авторами, из 15 больных с рефрактерным к химиотерапии течением В-НХЛ все пациенты погибли. Тогда как при чувствительности рецидива к ПХТ ОВ составила 38,9 % (7 из 18 больных) [9].

Программы лечения рецидивов лимфобластных лимфом из клеток-предшественников (ЛБЛ) аналогичны применяемым при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), и 10-летняя ОВ составляет 8,7–30 % [10, 11]. С целью возможного повышения эффективности терапии в программы лечения стали включаться 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 [12]. Дальнейшая биотрансформация происходит с образованием Ага-ГТР, который блокирует синтез ДНК, за счет чего реализуется программа клеточной гибели. В ряде экспериментальных работ было показано, что Ага-ГТР более активно накапливается в Т-клетках, чем в В-клетках [13]. Применение неларабина при лечении рецидивов/рефрактерных форм Т-ЛБЛ позволило достичь полных ремиссий (ПР) лишь в 13 % [14].

Еще одним препаратом, относящимся к группе аналогов нуклеотидов, является клофарабин, включение которого в программы терапии рецидивов и рефрактерных форм ЛБЛ/ОЛЛ проходит II фазу клинических исследований [15, 16].

При В-ЛБЛ частота рецидивов составляет примерно 20 %. В случаях позднего костномозгового рецидива вероятность ОВ составляет около 50 %, тогда как при раннем — лишь 10–20 % [16, 17]. В протоколе ROG9411 было предложено провести интенсификацию режима противорецидивной терапии путем еженедельных введений ПЕГ-аспарагиназы на этапе

индукции в дозе 2500 Ед/м<sup>2</sup>, увеличения разовой дозы ифосфамида до 2800 мг/м<sup>2</sup>, вводимого вместе с этопозидом (100 мг/м<sup>2</sup>) в течение 5 дней консолидации; включения ифосфамида в дозе 3400 мг/м<sup>2</sup> с этопозидом 100 мг/м<sup>2</sup> в поддерживающую терапию (5 курсов). Данный протокол позволил получить 8-летнюю БСВ 39,9 ± 6,2 %, ОВ — 41,6 ± 6,1 %. Было убедительно показано, что включение аллоТГСК не улучшает результатов терапии у больных с рецидивом В-ЛБЛ [18]. Повышение показателей ОВ при проведении аллоТГСК было отмечено только среди больных из группы высокого риска [19, 20].

Одним из методов, на которые возлагались большие надежды в терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ, является высокодозная химиотерапия с ТГСК. Но, как показал опыт применения данного метода, результаты оказались неудовлетворительными. В исследовании COG было продемонстрировано, что НХЛ при проведении высокодозной химиотерапии (циклофосфамид, этопозид, BCNU (кармустин)) с последующей аутоТГСК 3-летняя ОВ составила 34 % [21]. В работе Т. Мори было показано, что при проведении схем терапии 2-й линии и ТГСК общая выживаемость при рецидивах и рефрактерных вариантах ЛБЛ составляет 10–40 % [13]. Во Франции при анализе результатов лечения В-НХЛ по протоколам LMB 89, 96, 2001 рецидивы были отмечены у 5 % больных. С целью индукции и консолидации повторной ремиссии авторы проводили аутологичную/аллогенную ТГСК, но 5-летняя ОВ составила 29,9 % [23].

Результаты лечения рецидивов и рефрактерных форм НХЛ при проведении аутоТГСК и аллоТГСК с режимом предтрансплантационного кондиционирования, включавшим циклофосфамид, кармустин, этопозид, оказались несколько лучше, и ОВ составила 58 % (медиана наблюдения 33 мес). Следует отметить, что результаты лечения не зависели от варианта ТГСК и были одинаковыми при алло- и аутоТГСК [24]. В другом исследовании было показано, что несмотря на одинаковые показатели ОВ при проведении аллоТГСК и аутоТГСК (36 и 39 % соответственно) частота повторных рецидивов ЛБЛ при проведении аллоТГСК существенно ниже [25–27]. Данный факт, вероятно, объясняется эффектом «трансплантат против опухоли», который реализуется в случаях аллоТГСК. Важный фактор, определяющий исход ТГСК, — чувствительность рецидива НХЛ к химиотерапии. Так, в случаях химиочувствительного рецидива ОВ составила 69 %, а при химиорезистентном течении рецидива НХЛ — 37 % [28].

Показатель 5-летней БСВ у больных с рецидивом АККЛ после аутоТГСК оказался 59 ± 8 %, ОВ — 77 ± 7 % [29]. Одним из факторов, достоверно улучшающих результат ТГСК, является наличие ПР, достигнутой к моменту ТГСК. В работе L. Giulino-Roth 10-летняя ОВ больных с рецидивом/рефрактерным течением АККЛ после ауто-/аллоТГСК составила 76,9 % [30].

При рефрактерном или рецидивном течении АККЛ после терапии по программе В-NHL-BFM 90/95 W. Woessmann et al. 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 умерли 13 % пациентов. БСВ в течение 3 лет после аллоТКМ составила 75,1 %, ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ) — 61 ± 12 и 51 ± 12 % соответственно [13, 29]. Следовательно, несмотря на то, что рецидивы АККЛ высоко чувствительны к ПХТ, у 40 % детей возникают рецидивы и после достижения 2-й ПР.

Возможными схемами ПХТ 2-й линии при АККЛ являются COPAD, CV (В) А (CCNU (ломустин), винбластин, цитарабин с/без блеомицина), а также высокодозная ПХТ с последующей ТКМ. Применение данных программ позволяет достичь 2-й ПР у 88 % больных. ОВ и БРВ в течение 3 лет составила 69 % (53–82 %) и 44 % (29–61 %) соответственно. При оценке влияния ТКМ на конечные результаты терапии было установлено, что ТКМ не сильно превосходит эффект программной ПХТ. Интересно заметить, что при рецидиве после ТКМ возможно получение ремиссий на курсах, включающих еженедельное введение винбластина [14]. Факторами, определяющими высокий риск неудачи терапии являются поражение внутренних органов, вовлечение средостения и уровень ЛДГ более 800 ЕД/л.

Большие надежды в терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ возлагаются на таргетные препараты. В настоящее время синтезированы различные моноклональные антитела к опухолевым белкам и кластерам дифференцировки: CD19, CD20, CD22, CD25, CD30, CD52. Лекарственные препараты, созданные на их основе, проходят II фазу клинических исследований в детской практике [15–17]. Брентуксимаб ведотин (моноклональное анти-CD30 антитело, конъюгированное с монометилауристатином Е) эффективен в лечении рецидивов и рефрактерных форм АККЛ. В клиническом исследовании фазы II общее число ответов на лечение составило 86 % (57 % полных и 29 % частичных) среди побочных эффектов — миелосупрессия и периферическая нейропатия. Частота нейтропении составила 21 %, глубокая тромбоцитопения была отмечена в 14 % случаев, периферическая нейропатия — в 12 % [15]. В настоящее время проводится I фаза клинического исследования, направленного на использование брентуксимаба ведотина в лечении рецидивов/рефрактерных форм лимфомы Ходжкина и системной АККЛ [31].

В литературе приводится уникальное наблюдение непрерывного рецидивирующего течения системной АККЛ у ребенка 3 лет. Его лечение проводилось

по стандартной схеме ПХТ, лечение 1-го рецидива — с проведением аутоТГСК, 2-го — аллоТГСК. Но даже после аллоТГСК у ребенка вновь развился рецидив, терапия которого проводилась брентуксимабом ведотином в монорежиме (в дозе 1 мг/кг) в течение 6 мес. Брентуксимаб ведотин позволил получить полную регрессию опухолевых очагов и 3-ю ПР АККЛ [32]. В другом наблюдении представлена возможность проведения длительной монотерапии брентуксимабом ведотином при лечении 2-го рецидива АККЛ, развившегося после аутоТКМ [18].

Помимо CD30, на клетках АККЛ у детей более чем в 80 % случаев экспрессируется ALK, которая стала мишенью для действия таргетного препарата, блокирующего киназу анапластической лимфомы, — кризотиниба. Данный препарат оказался весьма эффективным в лечении рецидивов и рефрактерных форм АККЛ. Так, частота общих ответов на монотерапию кризотинибом составила 90,9 %. Безрецидивная выживаемость в течение 2 лет составила 63,7 %, ОВ — 72,7 % [19]. В работе Y.P. Mosse было показано, что при использовании кризотиниба в дозе 165 мг/м<sup>2</sup> у больных с рецидивом АККЛ ALK+ частота ПР составила 83 % [33]. Предложены схемы лечения, включающие кризотиниб и винбластин для лечения рецидивов АККЛ у детей [34]. С учетом одновременной экспрессии CD30 и ALK при АККЛ стало возможным применение брентуксимаба ведотина и кризотиниба в терапии рецидивов АККЛ [35].

Применение ритуксимаба (анти-CD 20 моноклонального антитела) в сочетании с интенсивной ПХТ в ряде случаев позволяет получить повторные ПР у больных с рецидивом/рефрактерным течением ЛБ, но исследования основаны на описании единичных случаев (3 больных) с небольшим периодом наблюдения [20]. В случаях нечувствительного к ПХТ рецидива В-НХЛ ритуксимаб не позволяет достичь повторную ПР и заболевание прогрессирует [36].

В некоторых работах показан положительный эффект применения мноклональных антител (ритуксимаба) и интерлейкина-2 в режиме поддерживающей терапии после проведенной аутоТКМ по поводу рецидива В-НХЛ [22].

Тем не менее развитие резистентности к ритуксимабу заставляет искать новые методы воздействия на опухоль, одним из которых стал радиоиммуноконъюгат <sup>90</sup>итрий ибритумомаб тиуксетан, изучение токсичности и переносимости которого в сочетании с ритуксимабом и ПХТ было начато COG. Предварительные данные демонстрируют приемлемый профиль токсичности и хорошую переносимость программы терапии [24].

Еще одной мишенью для таргетного воздействия стал протеасомный комплекс в опухолевой клетке. Функции протеасомы заключаются в убиквитин-зависимой деградации белков, участвующих в процессах ангиогенеза, апоптоза, пролиферации, регуляции

клеточного цикла [37]. Ингибитор протеасом бортезомиб стали применять в лечении рецидивов ОЛЛ и НХЛ у детей с 2010 г. Механизм действия бортезомиба обусловлен блокированием протеасом и подавлением активности циклин-зависимых киназ; активацией каспазы-8; нарушением про- и антиапоптотического баланса в семействе BCL-2-белков; блокированием NF-kB сигнального пути [38–43].

Одной из первых комбинаций препаратов с включением бортезомиба стала комбинация бортезомиба, винкристина, дексаметазона, доксорубина и PEG-аспарагиназы. Данную схему использовали в лечении рецидивов ОЛЛ/ЛБЛ. Частота ПР составила 64 %. Программа оказалась более эффективной при В-ЛБЛ/ОЛЛ, так как двое больных Т-ЛБЛ/ОЛЛ оказались рефрактерными к проводимой терапии. Таким образом, 2-летняя ОВ составила 41 ± 13 % [44].

Экспрессия CD22 отмечается у большинства больных В-ЛБЛ/ОЛЛ, что позволило синтезировать таргетный препарат — анти-CD22 (инотузумаб озогамицин), режимы введения которого в настоящее время отработываются, но единичные наблюдения применения инотузумаба озогамицина пока неутешительные: лишь у 1 больного из 5 с рецидивом В-ОЛЛ/ЛБЛ удалось получить повторную ПР [45].

Таким образом, рецидивы и рефрактерное течение НХЛ представляют крайне актуальную проблему, поскольку результаты лечения данной категории больных неудовлетворительные. В современной литературе недостаточно полно охарактеризованы клиническая картина рецидивов НХЛ, время их возникновения и локализация в зависимости от иммуноморфологического варианта, что, вероятно, обусловлено небольшим числом наблюдений. Как показывают немногочисленные данные литературы, показатели ОВ при лечении рецидивов НХЛ остаются низкими. Имеющиеся современные программы лечения, включающие ПХТ, ауто-/аллоТГСК, таргетные препараты, позволяют достичь показателей ОВ лишь в 30 % случаев рецидивов НХЛ. Необходимо продолжить накопление и обобщение опыта терапии рецидивов НХЛ, в связи с чем представляет интерес каждое новое исследование, посвященное клинической оценке эффективности лечения рецидивов НХЛ.

**Цель исследования** — обобщить, проанализировать собственный опыт лечения рецидивов/рефрактерных форм НХЛ у детей, а также опыт других авторов и определить пути дальнейшего совершенствования программ терапии.

### Методы исследования

В исследование включено 27 больных с рецидивом НХЛ. У 3 пациентов констатировано первично рефрактерное течение заболевания. Диагноз всем больным был установлен в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008) [46].



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  $\chi^2$  Пирсона. Для определения выживаемости строили кривые по методу Каплана–Майера со стандартной ошибкой Гринвуда. Результаты выживаемости определяли за 5 лет наблюдения с 95 % доверительным интервалом. Для сравнительного анализа выживаемости различных групп использовали двусторонний лог-ранговый тест. Разница между группами считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

При анализе результатов лечения оценивались показатели ОВ и частота достижения полных/частичных ремиссий.

ОВ — от начала противорецидивного лечения до окончания исследования (01.10.2016) или смерти больного.

ПР — отсутствие признаков опухолевого роста в течение 4 нед после достижения полного эффекта (ПЭ, отсутствие признаков опухоли по данным инструментальных методов исследования в зонах на момент диагностики, при поражении костного мозга и ЦНС — их полная санация).

Частичная ремиссия (ЧР) — уменьшение размеров наибольшей зоны опухолевого поражения в наибольшем измерении более чем на 50 % от инициального, отмеченного на момент начала противорецидивного лечения по данным МРТ/КТ. Отсутствие новых очагов опухолевого роста. Отсутствие признаков прогрессирования заболевания. Поражение костного мозга/ликвора при их инициальном поражении может определяться, но количество бластных клеток/клеток лимфомы уменьшено на 50 % от инициального.

Прогрессирование заболевания — увеличение размеров любой из инициальных зон поражения более чем на 25 %, появление новых очагов опухолевого роста, поражение костного мозга/ЦНС при отсутствии их инициального поражения или увеличение бластома (присутствия клеток лимфомы) более чем на 25 % от инициального.

### Анализ собственных данных

Среди 263 больных Т- и В-клеточными НХЛ, включенных в исследование с 1997 по 2016 г. рецидивы были отмечены у 27 (10,3 %). Первичное рефрактерное течение опухолевого процесса — в 3 (1,1 %) случаях (1 больной ЛБ и 2 — Т-ЛБЛ).

Из 41 больного АККЛ, включенного в исследование, рецидив был отмечен у 9, что составило 21,9 %. В случаях ПМВКЛ рецидивы были выявлены у 2 из 10 пациентов (20 %). Реже рецидивы диагностировались при Т-/В-ЛБЛ (9 из 64 больных (14,1 %) и 3 из 28 (10,7 %) соответственно) и ДВКЛ (3 из 37 пациентов —

8,1 %). При ЛБ рецидив произошел в 1 случае — 1,2 % от общего количества больных ЛБ.

В группе рецидивных больных в возрасте от 4 до 16 лет (медиана 8,5 лет) мальчиков было 14 (51,8 %), девочек — 13 (48,2 %). Наиболее часто (63 %) рецидивы отмечались при инициально IV стадии НХЛ, реже (30 %) — при III стадии и в 10 % случаев рецидивы были при II стадии. Терапия до развития рецидива проводилась по протоколам В-NHL BFM 95 (ЛБ, ДВКЛ, ПМВКЛ и АККЛ) и ALL-IC BFM 2002 (Т- и В-ЛБЛ) [47–49]. Все 130 больных В-НХЛ получили лечение с применением ритуксимаба.

Достоверно чаще ( $p = 0,04$ ), чем при других иммуно-морфологических вариантах НХЛ, рецидивы встречались при АККЛ (21,9 %), тогда как при ЛБ и диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) — 1,2 и 8,1 % соответственно.

По времени возникновения в 17 (63 %) случаях рецидив был ранним (возник менее чем через 6 мес после окончания терапии) и в 10 (37 %) — поздним (возник более чем через 6 мес после окончания терапии).

При НХЛ наиболее часто диагностировались экстрамедуллярные рецидивы (66,7 %) по сравнению с костномозговыми и ЦНС (22,2 и 11,1 % соответственно) ( $p = 0,05$ ) (табл. 1).

При анализе клинического варианта рецидива и иммуноморфологических особенностей НХЛ было показано, что костномозговые и ЦНС-рецидивы статистически достоверно чаще встречались при Т- и В-ЛБЛ, чем при остальных вариантах НХЛ (66,7 и 6,7 % соответственно), тогда как экстрамедуллярные рецидивы были более характерны для НХЛ из периферических

**Таблица 1.** Клиническая характеристика рецидивов неходжкинских лимфом

Table 1. Clinical characteristics of non-Hodgkin's lymphomas relapse

Тип рецидива Type of relapse	Число больных (n = 27) Number of patients (n = 27)	
	абс. number	%
Костномозговой Bone marrow	6	22,2
Экстрамедуллярный Extramedullary	17	63,0
ЦНС CNS	3	11,1
Комбинированный (костномозговой + ЦНС) Combined (bone marrow + CNS)	1	3,7

**Примечание.** ЦНС — центральная нервная система.  
Note. CNS — central nervous system.

Таблица 2. Программы терапии рецидивов неходжкинских лимфом

Table 2. Non-Hodgkin's lymphomas relapse therapy programs

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis	Время до рецидива, мес Time to relapse, months	Программа терапии 2-й линии 2 <sup>nd</sup> line therapy	Результат Result	Время наблюдения, мес Observation time, month	Исход Outcome
1	АККЛ ALCL	11	ALL-REZ BFM 96	ЧР, прогрессирование PR, progression	2	Леталис
2	АККЛ ALCL	2	НИИ ДОГ АККЛ 2007 POHRI ALCL 2007	ПР CR	169	Жив Alive
3	АККЛ ALCL	7	НИИ ДОГ АККЛ 2007 POHRI ALCL 2007	ПР CR	79	Жив Alive
4	АККЛ ALCL	3	ALL IC BFM 2002 HR	ПР, сепсис, полиорганная недостаточность CR, sepsis, multiple organ failure	1	Леталис
5	АККЛ ALCL	5	ALL IC BFM 2002 HR	ПР CR	72	Жив Alive
6	АККЛ ALCL	5	ICE + аутоТГСК ICE + autoHSCT	ПР, сепсис, полиорганная недостаточность CR, sepsis, multiple organ failure	1	Леталис
7	АККЛ ALCL	2	ALL IC BFM 2002 HR	ЧР, прогрессирование PR, progression	2	Леталис
8	АККЛ ALCL	63	НИИ ДОГ АККЛ 2007 POHRI ALCL 2007	ПР CR	46	Жив Alive
9	АККЛ ALCL	7	НИИ ДОГ АККЛ 2007 POHRI ALCL 2007	ПР CR	37	Жив Alive
10	В-ЛБЛ B-LBL	27	ЦФ + L-aspar + Mtx + ИФ Cyclophosphamide + L-asparaginase + Methotrexate + Interferon	ПР, рецидив II, прогрессирование CR, 2nd relapse, progression	10	Леталис
11	В-ЛБЛ B-LBL	2	ALL-REZ BFM 96	ЧР, прогрессирование PR, progression	4	Леталис
12	В-ЛБЛ B-LBL	9	AALL07P1	ПР CR	11	Жив Alive
13	ДВКЛ DLBCL	2	Mtx + ЦФ + R Methotrexate + Cyclophosphamide + Rituximab	ЧР, прогрессирование PR, progression	3	Леталис
14	ДВКЛ DLBCL	11	ICE	ЧР, прогрессирование PR, progression	3	Леталис
15	ДВКЛ DLBCL	1	ICE	ЧР, прогрессирование PR, progression	4	Леталис
16	ПМВКЛ PMBCL	4	ICE + аутоТГСК ICE + autoHSCT	ПР, рецидив II CR, 2nd relapse	7	Леталис
17	ПМВКЛ PMBCL	3	RICE + аллоТГСК RICE + alloHSCT	ПР CR	39	Жив Alive
18	Т-ЛБЛ T-LBL	3	FLAG	ЧР, прогрессирование PR, progression	2	Леталис
19	Т-ЛБЛ T-LBL	4	ALL-REZ BFM 96	ЧР, прогрессирование PR, progression	3	Леталис
20	Т-ЛБЛ T-LBL	7	FLAG	ПР, пневмония, сепсис CR, pneumonia, sepsis	1	Леталис

Окончание таблицы 2

End of Table 2

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis	Время до реци- дива, мес Time to relapse, months	Программа терапии 2-й линии 2 <sup>nd</sup> line therapy	Результат Result	Время наблюде- ния, мес Observation time, month	Исход Outcome
21	Т-ЛБЛ T-LBL	37	ALL-REZ BFM 96	ПР CR	21	Жив Alive
22	Т-ЛБЛ T-LBL	5	FLAG	ЧР, прогрессирование PR, progression	1	Letalis
23	Т-ЛБЛ T-LBL	2	ALL-REZ BFM 96	ПР, сепсис, полиорган- ная недостаточность CR, sepsis, multiple organ failure	2	Letalis
24	Т-ЛБЛ T-LBL	13	ALL-REZ BFM 96	ЧР, прогрессирование PR, progression	1	Letalis
25	Т-ЛБЛ T-LBL	3	Отказ родителей от лечения Parents refused therapy	Прогрессирование Progression	2	Letalis
26	Т-ЛБЛ T-LBL	2	Mtx + L-aspar + ЦФ Methotrexate + L-asparaginase + Cyclophosphamide	ПР, сепсис, полиорган- ная недостаточность CR, sepsis, multiple organ failure	1	Letalis
27	ЛБ LB	1	Mtx + R Methotrexate + Rituximab	Прогрессирование Progression	2	Letalis

**Примечание.** АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома; В-ЛБЛ — В-лимфобластная лимфома; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ПМВКЛ — первичная медиастинальная В-клеточная лимфома; Т-ЛБЛ — Т-клеточная лимфобластная лимфома; ЛБ — лимфома Беркитта; аутоТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЧР — частичная ремиссия; ПР — полная ремиссия.

*Note.* ALCL — anaplastic large cell lymphoma; B-LBL — B-lymphoblastic lymphoma; DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma; PMBCL — primary mediastinal B-cell lymphoma; T-LBL — T-cell lymphoblastic lymphoma; LB — Burkitt's lymphoma; autoHSCT — autologous hematopoietic stem cells transplantation; alloHSCT — allogeneic hematopoietic stem cells transplantation; PR — partial remission; CR — complete remission.

Т- и В-клеток (82,3 %), чем для НХЛ из клеток-предшественников (17,7 %) ( $p < 0,05$ ).

Локализация экстрамедуллярных рецидивов соответствовала локализации НХЛ при первичной диагностике. Так, рецидив с поражением тимуса (35,3 %) отмечался при Т-ЛБЛ и ПМВКЛ; мягких тканей (23,5 %) и периферических лимфатических узлов (23,5 %) — при АККЛ и ДВКЛ; яичек (11,8 %) — в случаях Т- и В-ЛБЛ; кишечника (5,9 %) — при ЛБ.

Программа терапии рецидива определялась иммуноморфологическим вариантом НХЛ. Результаты терапии рецидивов представлены в табл. 2.

Протокол ALL-REZ BFM 96 рекомендован для лечения рецидивов ОЛЛ/ЛБЛ и в нашем исследовании был применен у 5 (18,5 %) больных Т- и В-ЛБЛ, из которых жив 1. При рецидиве АККЛ данный протокол использован у 1 пациента, но была получена лишь ЧР с последующим рефрактерным прогрессированием АККЛ.

С учетом высокой химиочувствительности рецидивов АККЛ терапия 4 (14,8 %) больных проводилась

по программе НИИ ДОГ АККЛ 2007 с хорошим эффектом (все больные живы). В 3 (11,1 %) случаях применялась программа ALL IC-BFM 2002 (блоковая терапия для группы высокого риска). У 2 больных была получена повторная ПР (1 пациент жив, 1 погиб от инфекционных осложнений), у 1 больного — ЧР с прогрессированием АККЛ через 2 мес.

В литературе имеются данные об эффективности программы FLAG у детей с рецидивами ЛБЛ. Данная программа была проведена 3 пациентам. ПР получена лишь у 1 больного, но присоединившиеся инфекционные осложнения (двусторонняя пневмония и сепсис) стали причиной летального исхода. В 2 других случаях после программы FLAG была получена ЧР с последующим прогрессированием во время проведения последующих курсов терапии.

Программа ICE была использована для терапии рецидивов НХЛ в 5 (18,5 %) случаях (1 — АККЛ, 2 — ПМВКЛ и 2 — ДВКЛ). В 1 случае к стандартной программе был добавлен ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup> в 0-й день курса — RICE). ПР была получена у 3 больных, ЧР с последующим прогрессированием заболевания — у 2.

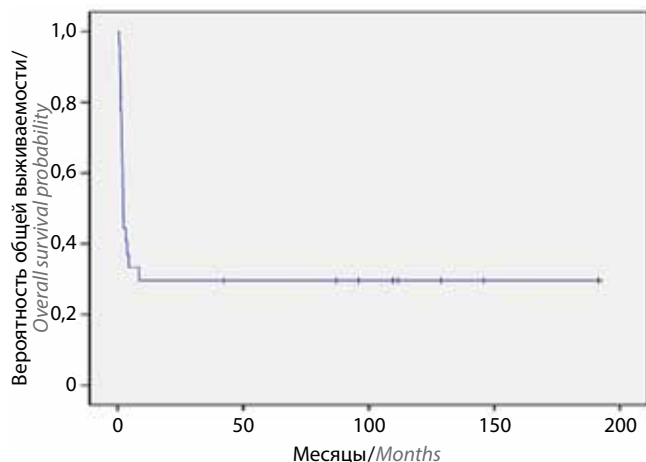


Рис. 1. Общая выживаемость при рецидивах неходжкинских лимфом  
Fig. 1. Overall survival in non-Hodgkin's lymphomas relapses

С целью консолидации ПР в 2 случаях была проведена аутоТГСК и в 1 — аллоТГСК. Таким образом, из 5 больных с рецидивами В-НХЛ жив в течение 39 мес 1 пациент с ПМВКЛ, получивший лечение по программе ICE с ритуксимабом и последующей аллоТГСК.

В 1 случае рецидива В-ЛБЛ терапия 2-й линии проводилась с включением в программу ПХТ бортезомиба, позволяющего повысить чувствительность опухолевых клеток к химиопрепаратам и преодолеть резистентность, сформировавшуюся в ходе развития рецидива. Согласно протоколу лечения AALL07P1 терапия включала 2 блока с бортезомибом и 1 с цитарабином и L-аспарагиназой. После 3 блоков ПХТ получена ПР, которая сохраняется в течение 11 мес.

Непрограммное лечение рецидивов проводилось различными комбинациями препаратов, но ни одна из них не оказалась эффективной. Так, при рецидиве ЛБ, несмотря на увеличение дозы метотрексата до 7000 мг/м<sup>2</sup> и включение ритуксимаба, терапевтического противоопухолевого эффекта получено не было. Неудачной оказалась схема ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 7000 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамид 1000 мг/м<sup>2</sup> при лечении рецидива ДВКЛ. Попытка включения интерферона-α в дозе 1 млн Ед/м<sup>2</sup> в схему терапии (L-аспарагиназа 25 000 Ед/м<sup>2</sup>, метотрексат 5000 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамид 1000 мг/м<sup>2</sup>) рецидива В-ЛБЛ оказалась неэффективной, ремиссия получена не была.

Применяемые в нашей работе различные химиотерапевтические подходы в лечении рецидивов НХЛ позволили получить ОВ = 29,1 ± 7,9 % (медиана наблюдения 56,3 ± 14,4 мес) (рис. 1).

В зависимости от времени возникновения рецидива НХЛ оказалось, что ОВ выше при поздних рецидивах ( $n = 10$ ) и составляет 50 ± 15,8 % (медиана наблюдения 65,1 ± 19,2 мес), тогда как при раннем ( $n = 17$ ) — в 3 раза ниже — 17,6 ± 9,2 % (медиана наблюдения 35,9 ± 17,5 мес). При сравнении результатов

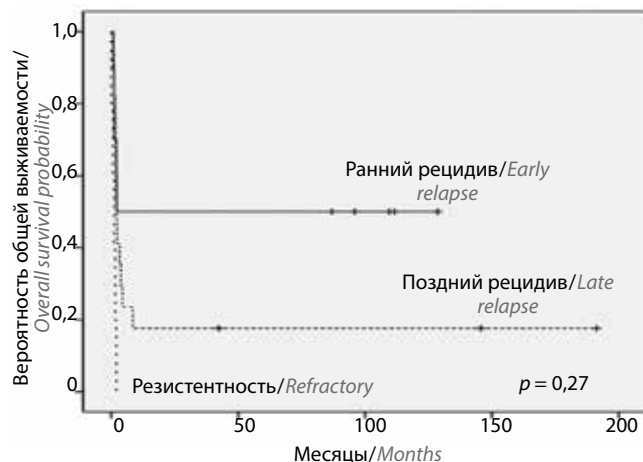


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от срока возникновения рецидива  
Fig. 2. Overall survival by time of relapse

ОВ пациентов с ранними и поздними рецидивами НХЛ статистически значимые различия получены не были ( $p = 0,27$ ). Во всех случаях рефрактерного течения НХЛ ( $n = 3$ ) получить выживаемость не удалось, все больные погибли (рис. 2).

Несмотря на достижение 2-й ПР, у 2 больных в течение короткого срока (3–4 мес) развился 2-й рецидив. В случае ПМВКЛ второй рецидив развился через 3 мес после проведенной аутоТГСК. Индукция повторной ремиссии была успешно получена после 2 курсов RICE. Консолидировать полученный полный эффект решено было с помощью проведения высокодозной химиотерапии (цитарабин и мелфалан) и аллоТГСК от матери, но в связи с присоединившимися в раннем посттрансплантационном периоде инфекционными осложнениями наступила смерть больной. Во 2-м случае повторный рецидив развился у больного В-ЛБЛ через 6 мес после окончания непрограммной терапии 1-го рецидива. С целью получения повторной ремиссии была начата терапия по протоколу ALL-REZ BFM 96, но течение заболевания оказалось рефрактерным к проводимому лечению.

Рефрактерное течение НХЛ отмечено у 3 (1,1 %) больных. При Т-ЛБЛ прогрессирование на фоне терапии было констатировано в 2 случаях и происходило на фоне проведения протокола II программы ALL IC-BFM 2002. Попытки включения неларабина, переход на схему FLAG оказались безуспешными. В 1 случае рефрактерное течение отмечалось при ЛБ, когда добавление к схеме RICE метотрексата в дозе 10 000 мг/м<sup>2</sup> и бортезомиба не привело к положительному эффекту.

Следовательно, несмотря на достаточно редкую встречаемость (10,3 %), рецидивы и рефрактерное течение НХЛ представляют собой большую клиническую проблему [50]. Среди НХЛ рецидивы чаще отмечены при АККЛ (21,9 %), но, несмотря на это, они характеризуются высокой химиочувствительностью.



По срокам возникновения рецидивы НХЛ, как правило, ранние, экстрамедуллярные и возникают при изначально распространенной (IV) стадии заболевания (63 %). Программы терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ в настоящее время продолжают разрабатываться. Определяется роль и место таргетных препаратов в мультимодальной стратегии рецидивов НХЛ. Дальнейшие фундаментальные исследования, направленные на преодоление лекарственной резис-

тентности, определение индивидуальной чувствительности опухоли к химиопрепаратам и изучение молекулярно-генетических механизмов патогенеза НХЛ станут основой для индивидуализации программ терапии рецидивов НХЛ. Изучение сигнальных путей опухолевой клетки (Jak/STAT3, Survivin, TWIST1, NFkB, TIMP1) позволит определить новые мишени для таргетных препаратов и, возможно, улучшит результаты лечения рецидивов и рефрактерных вариантов НХЛ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология: Фундаментальные исследования и клиническая практика 2016;9(4):420–37. [Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S. et al. Non-Hodgkin's Lymphomas in Children: 25-Year Clinical Experience. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology 2016;9(4): 420–37 (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437.
2. Kobrinsky N.L., Spoto R., Shah N.R. et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. J Clin Oncol 2001;19(9):2390–6. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.9.2390. PMID: 11331317
3. 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):3699–3706. PMID: 11389005.
4. 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. PMID: 21709186.
5. Brugieres L., Pacquement H., Le Deley M.C. et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 2009;27(30):5056–61. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.1764. PMID: 19738127.
6. Garner R., Li Y., Gray B. et al. Long-term disease control of refractory anaplastic large cell lymphoma with vinblastine. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(2):145–7. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31819146f8. PMID: 19194204.
7. Griffin T.C., Weitzman S., Weinstein H. et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childrens Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009;52(2):177–81. DOI: 10.1002/pbc.21753. PMID: 18816698.
8. Cairo M.S., Spoto R., Hoover-Regan M. et al. Childhood and adolescent large-cell lymphoma (LCL): a review of the Children's Cancer Group experience. Am J Hematol 2003;72(1):53–63. DOI: 10.1002/ajh.10262. PMID: 12508269.
9. Fujita N., Mori T., Mitsui T. et al. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: A retrospective analysis of enrolled cases in Japan. Pediatric Blood Cancer 2008;51(2):188–192. DOI: 10.1002/pbc.21585. PMID: 18428432.
10. Michaux K., Bergeron C., Gandemer V. et al. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. Pediatr Blood Cancer 2016;63(7):1214–21. DOI: 10.1002/pbc.25990. PMID: 27037853.
11. 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. PMID: 20385996.
12. Lambe C.U., Averett D.R., Paff M.T. et al. 2-Amino-6-methoxypurine arabinoside: an agent for T-cell malignancies. Cancer Res 1995;55(15):3352–6. PMID: 7614470.
13. 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. PMID: 16445832.
14. Brugieres L., Quartier P., Le Deley M.C. et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children--a report from the French Society of Pediatric Oncology. Ann Oncol 2000;11(1):53–8. PMID: 10690387.
15. Pro B., Advani R., Brice P. et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol 2012;30(18):2190–6. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0402. PMID: 22614995.
16. Cooper T.M., Razzouk B.I., 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/pbc.24398. PMID: 23335239.
17. Cairo M.S. Monoclonal antibody and targeted cellular immunotherapy for childhood, adolescent and young adult lymphoma. British Journal of Haematology 2012;159(Suppl. 1):11.
18. Sampson B., Triche L., Rytting M. Brentuximab vedotin (SGN 35): prolonged remission in a teen-ager with multiply relapsed Anaplastic Large Cell Lymphoma. British Journal of Haematology 2012;159(Suppl. 1):62.
19. Gambacorti P.C., Farina F., Stasia A. et al. Crizotinib in Advanced, Chemoresistant Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Lymphoma Patients. J Natl Cancer Inst

- 2014;106(2):378. DOI: 10.1093/jnci/djt378. PMID: 24491302.
20. Akbayram S., Doğan M., Akgün C. et al. Use of rituximab in three children with relapsed/refractory Burkitt lymphoma. *Targeted Oncology* 2010; 5(4): 291–4. DOI: 10.1007/s11523-010-0161-6. PMID: 20859698.
21. Harris R.E., Termuhlen A.M., Smith L.M. 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. PMID: 20637881.
22. Holmberg L.A., Maloney D., Bensinger W. Immunotherapy with rituximab/interleukin-2 after autologous stem cell transplantation as treatment for CD20+ non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7(2):135–9. DOI: 10.3816/CLM.2006.n.051. PMID: 17026825.
23. Jourdain A., Auperin A., Minard-Colin V. et al. Outcome of and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in three consecutive prospective "Lymphomes Malins B" protocols. A Société Française des Cancers de l'Enfant study. *Haematologica*. 2015;100(6):810–17. DOI: 10.3324/haematol.2014.121434. PMID: 25724577.
24. 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(18 Pt 2): 5652s–5660s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1060. PMID: 17875803.
25. Kurtzberg J., Ernst T.J., Keating M.J. et al. Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5- day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3396–403. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.199. PMID: 15908652.
26. Rodriguez C.O., Jr., Stellrecht C.M., Gandhi V. Mechanisms for T-cell selective cytotoxicity of arabinosylguanine. *Blood* 2003;102(5):1842–8. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0317. PMID: 12750168.
27. Cohen M.H., Johnson J.R., Massie T. et al. Approval summary: nelarabine for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(18):5329–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0606. PMID: 17000665.
28. Hazar V., Kesik V., Karasu G.T. et al. Risk factors predicting the survival of pediatric patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma who underwent hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study from the Turkish pediatric bone marrow transplantation registry. *Leuk Lymphoma* 2018;59(1):85–96. DOI: 10.1080/10428194.2017.1330472. PMID: 28571522.
29. 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. PMID: 21709186.
30. Giulino-Roth L., Ricafort R., Kernan N.A. 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/pbc.24722. PMID: 24038967.
31. Sekimizu M., Iguchi A., Mori T. et al. Phase I clinical study of brentuximab vedotin (SGN-35) involving children with recurrent or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma: rationale, design and methods of BV-HLALCL study: study protocol. *BMC Cancer* 2018;18(1):122. DOI: 10.1186/s12885-018-4042-1. PMID: 29390984.
32. Mikles B., Levine J., Gindin T. et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in a 3-year-old child with relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(2):e85–7. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31828aff2c. PMID: 23588340.
33. Mossé Y.P., Voss S.D., Lim M.S. et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3215–21. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.4830. PMID: 28787259.
34. Turner S.D., Lamant L., Kenner L. et al. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. *Br J Haematol* 2016;173(4):560–72. DOI: 10.1111/bjh.13958. PMID: 26913827.
35. Foyil K.V., Bartlett N.L. Brentuximab vedotin and crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer J* 2012; 18(5): 450–456. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31826aef4a. PMID: 23006951.
36. Okur F.V., 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. PMID: 16326409.
37. Montague C., Rovira A., Albanell J. The proteasome: a novel target for anticancer therapy. *Clin Transl Oncol* 2006;8(5):313–7. PMID: 16760005.
38. Lee A.H., Iwakoshi N.N., Anderson K.C. et al. Proteasome inhibitors disrupt the unfolded protein response in myeloma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(17): 9946–51. DOI: 10.1073/pnas.1334037100. PMID: 12902539.
39. Nencioni A., Grunebach F., Patrone F. et al. Proteasome inhibitors: antitumor effects and beyond. *Leukemia* 2007; 21(1):30–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2404444. PMID: 17096016.
40. Ruschak A.M., Slassi M., Kay L.E. et al. Novel proteasome inhibitors to overcome bortezomib resistance. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(13):1007–17. DOI: 10.1093/jnci/djr160. PMID: 21606441.
41. Dick L.R., Fleming P.E. Building on bortezomib: second-generation proteasome inhibitors as anticancer therapy. *Drug Discov Today* 2010;15(5–6):243–9. DOI: 10.1016/j.drudis.2010.01.008. PMID: 20116451.
42. Hideshima T., Ikeda H., Chauhan D. et al. Bortezomib induces canonical nuclear factor-kappaB activation in multiple myeloma cells. *Blood* 2009;114(5):1046–52. DOI: 10.1182/blood-2009-01-199604. PMID: 19436050.
43. Li C., Chen S., Yue P. et al. Proteasome inhibitor PS-341 (bortezomib) induces calpain-dependent IκappaB(α) degradation. *J Biol Chem* 2010;285(21):16096–104. DOI: 10.1074/jbc.M109.072694. PMID: 20335171.
44. Messinger Y., Gaynon P., Raetz E. et al. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(2):254–9. DOI: 10.1002/pbc.22456. PMID: 20582937.
45. Rytting M., Triche L., Thomas D. et al. Initial experience with CMC-544 (inotuzumab ozogamicin) in pediatric patients with relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(2):369–72. DOI: 10.1002/pbc.24721. PMID: 24000241.
46. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues, 4th ed. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2008. P. 439.
47. 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. PMID: 15486066.
48. Volejnikova J., Jarosova M., Pospisilova D. et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma* 2016;63(3):456–61.

DOI: 10.4149/316\_150910N482.  
PMID: 26925793.

49. 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.  
PMID: 24344215.

50. Huang S., Jin L., Yang J. et al. Clinical pathologic characteristics and treatment

outcomes of 19 relapsed pediatric B-cell lymphoma. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2017;55(10):748–53.  
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.10.007.  
PMID: 29050112.

#### ORCID автора

T.T. Валиев: <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

#### ORCID of author

T.T. Valiev: <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 30.01.2018. **Принята к публикации:** 03.04.2018.

**Article received:** 30.01.2018. **Accepted for publication:** 03.04.2018.