

КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОИММУНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ ИЗ ЗРЕЛЫХ В-КЛЕТОК ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ ДО 18 ЛЕТ: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НХЛ 2004 м С ПРИМЕНЕНИЕМ РИТУКСИМАБА И МОДИФИЦИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА В-НХЛ БФМ 90

Е.В. Самочатова¹, Л.Н. Шелихова^{1,2}, М.Б. Белогурова⁴, А.В. Шамардина⁶,
Е.В. Башарова⁷, Д.В. Литвинов², Н.В. Мякова², Л.Г. Фечина³, О.П. Хлебникова³,
Е.В. Инюшкина⁵, О.В. Рыскаль⁸, Р.З. Шаммасов⁹, И.М. Юнусова¹⁰,
С.Ю. Умнова¹¹, Д.М. Коновалов¹, А.Г. Талалаев¹², Ю.В. Румянцева¹, А.А. Масчан¹

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии; ²Российская детская клиническая больница, Москва; ³Областная детская клиническая больница, Екатеринбург; ⁴Городская клиническая больница №31, Санкт-Петербург; ⁵Московский областной онкологический диспансер, Балашиха; ⁶Областная детская клиническая больница, Нижний Новгород; ⁷Областная детская клиническая больница, Челябинск; ⁸Пермская краевая детская клиническая больница; ⁹Республиканская детская клиническая больница, Казань; ¹⁰Республиканская детская клиническая больница, Махачкала; ¹¹Иркутская государственная областная детская клиническая больница; ¹²кафедра патологической анатомии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета, Москва

Контакты: Елена Владимировна Самочатова samochatova@niidg.ru

В статье представлены результаты лечения 61 больного (дети и подростки 2—17 лет, медиана 8,76 года) В-клеточными неходжкинскими лимфомами (В-НХЛ) III—IV стадий и острым В-клеточным лейкозом (В-ОЛЛ) по протоколу, включающему полихимиотерапию (ПХТ) и моноклональные антитела к рецептору В-клеток CD20 — ритуксимаб (Мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд»). Протокол состоит из циторедуктивной фазы и 6 курсов ПХТ, аналогичных оригинальному протоколу В-NHL-BFM 90 за исключением 2 первых курсов, в которых доза метотрексата снижена с 5 до 1 г/м²/сут. Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² внутривенно вводился в день 0 первых 4 курсов ПХТ.

Четыре больных умерли в течение первых 3 нед терапии, у 2 констатирована первичная рефрактерность, ремиссии достигли 55 пациентов. Не было ни одного случая смерти больных, достигших ремиссии, рецидив (нейрорлейкоз у больного лимфомой Беркитта) развился только у 1 пациента. Длительная ремиссия продолжается у 54 (88%) больных. Показатели общей и бессобытийной выживаемости составили 0,9±0,04 при медиане наблюдения после окончания терапии 34 (12—53) мес. Авторы обсуждают тактику проведения такой комбинированной терапии, особенности констатации ремиссии, при том что у 1/3 больных при локальном контроле длительно выявлялось остаточное образование, для оценки которого проводились, кроме компьютерной и магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и/или повторная биопсия. Также есть основания для заключения, что при использовании таргетной терапии интенсивность химиотерапии при лечении таких опухолей может быть уменьшена. Авторы установили, что в случае применения таргетной терапии критерии оценки эффекта должны быть изменены, а для контроля ремиссии необходимо использовать максимально информативные методики (ПЭТ, оценка минимальной остаточной болезни на молекулярно-генетическом уровне).

Ключевые слова: дети, неходжкинская лимфома, ритуксимаб

COMBINED CHEMOIMMUNOTHERAPY OF PATIENTS WITH MATURE B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMAS AGE GROUP UNTIL 18 YEARS: RESULTS OF MULTICENTER STUDY NHL 2004 m WITH RITUXIMAB AND MODIFIED B-NHL BFM 90 PROTOCOL APPLICATIONS

E.V. Samochatova¹, L.N. Schelikhova^{1,2}, M.B. Belogurova⁴, A.V. Schamardina⁶, E.V. Bascharova⁷, D.V. Litvinov², N.V. Myakova², L.G. Fechina³, O.P. Chlebnikova³, E.V. Inuschkina⁵, O.V. Riskal⁸, P.Z. Schammasov⁹, I.M. Yunusova¹⁰, S.Yu. Umnova¹¹, D.M. Kononov¹, A.G. Talalaev¹², J.V. Roumiantseva¹, A.A. Maschan¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Russian Children Clinical Hospital, Moscow; ³Regional Children Clinical Hospital, Yekaterinburg; ⁴Municipal Clinical Hospital №31, St-Petersburg; ⁵Moscow District Oncology Dispanser, Balashicha;

⁶Regional Children Clinical Hospital, N. Novgorod; ⁷Regional Children Clinical Hospital, Chelyabinsk; ⁸Regional Children Clinical Hospital, Perm;

⁹Republic Children Clinical Hospital, Kazan; ¹⁰Republic Children Clinical Hospital, Makhachkala; ¹¹Regional Children Clinical Hospital, Irkutsk;

¹²Pathology Department, Pediatric faculty of the Russian State Medical University, Moscow

Therapy results of 61 patients (children and adolescents, 2—17 years of age; a median — 8.76 years) with B-cells non-Hodgkin lymphomas III—IV stage and B-cell acute leukemia (B-NHL/B-ALL), treating according to protocol with polichemotherapy and monoclonal antibodies against B-cell receptor CD20 — rituximab (Mabthera, Hoffmann La Roche) applications, are presented. The protocol consist of cytoreductive phase and 6 polychemotherapy courses, similar to original protocol B-NHL-BFM 90, with exception of decreasing methotrexate dosage in 2 first courses from 5 to 1 g/m²/24 hours. Rituximab — 375 mg/m² IV — in Day 0 first 4 courses was given.

Four patients have died within first 3 weeks of therapy, 2 were primary refractory patients and 55 patients have achieved complete remissions. There was no case of remission death; relapse has developed only at one patient (neuroleukemia in patient with Burkitt lymphoma). 54 patients (88%) are in continuous complete remission. Overall and event-free survival rate were 0,90±0,04 with median follow-up after therapy ending 34 months (12—53 months). Authors discuss tactics of such combined therapy, features of remission registration, considering that at third of patients, residual mass was long-term detected, and for which assessment besides CT/MRT a positron-emission tomography (PET) and/or a repeated biopsy were done. Also it is possible to conclude that with use of target therapy chemotherapy intensity of such tumors can be reduced. Authors concluded that in cases of target therapy efficacy criteria should be modified, and it is necessary to use as much as possible informative technique to remission control (PET, minimal residual disease assessment with use of molecular-genetic methods).

Key words: children, non-Hodgkin lymphomas, rituximab

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) у детей и подростков — высокозлокачественные генерализованные опухоли с первичным поражением костного мозга и центральной нервной системы (ЦНС) — независимо от того, находится ли этому подтверждение на уровне стандартных методов обследования пациента [1]. При относительно редкой встречаемости НХЛ у детей и подростков они вносят существенный вклад в структуру смертности, поскольку при естественном течении, а также неверной и поздней диагностике и терапии очень быстро заканчиваются летально [2]. Это было одной из причин давнего к ним внимания с попытками разработать эффективную терапию, но только к концу 80-х годов XX в. были достигнуты очевидные успехи благодаря созданию удачных комбинаций химиопрепаратов (курсы на основе режима СНОР: циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) [3]. Были предложены протоколы лечения НХЛ у детей с выживаемостью до 50—70% в зависимости от гистологического и иммунологического варианта и стадии лимфомы. В результате интенсивных исследований патогенетических закономерностей, характеристик клеточного состава и деталей клинического оформления лимфоидных опухолей были разработаны основополагающие принципы их диагностики, выявлены факторы риска неблагоприятного прогноза и заложены патогенетические основы эффективности различных химиопрепаратов и их комбинаций.

До 70% в возрастной группе больных до 20 лет составляют опухоли из зрелых В-клеток — лимфома Беркитта (ЛБ), острый лимфобластный В-клеточный лейкоз (В-ОЛЛ) и варианты диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), включая первичную медиастинальную (ПМВКЛ) [4], в лечении которых показана эффективность интенсивных программ риск-адаптированной цитостатической химиотерапии (ХТ). Одним из главных принципов является строгое соблюдение интервалов между курсами ХТ, длительность которых не должна превышать 3 нед. Близкие по сути и эффективности протоколы немецко-австрийской группы BFM NHL 90 и 95, французской LMB96, франко-американо-британской FAB 2006 позволили достичь долгосрочной выживаемости больных В-НХЛ до 75—95% и стали эталоном для сравнения успешности вновь предлагаемых методов лечения этих опухолей [5—7]. Достоверно значимыми неблагоприятными прогностическими факторами являются увеличение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови ≥ 2 нормальных значений (N), инициальное вовлечение ЦНС и плохой (согласно четко определенным критериям динамики системных и локальных характеристик болезни) ответ на индукционную терапию [8, 9]. Определение минимальной остаточной бо-

лезни (МОБ) позволяет уточнить прогноз более достоверно [10].

Введение различных модификаций, главным образом снижение дозировок основных цитостатиков и нарушение тайминга курсов полиХТ (ПХТ) в клиниках, не имеющих условий для сложного сопровождения интенсивной ХТ, показало, что для успешного лечения важным является не столько дозовая нагрузка противоопухолевых препаратов, сколько соблюдение временных режимов терапии препаратами в средних и даже стандартных дозах. Большое значение имеет своевременная адекватная оценка «ответа» со стороны опухоли для определения последующей лечебной тактики [11]. Особую проблему представляют тяжелая сочетанная гематологическая и органная токсичность инициального этапа лечения, обусловленный метаболическими нарушениями синдром опухолевого лизиса (СОЛ) с развитием острой почечной недостаточности. Замедленный клиренс метотрексата (Mtx) при нарушении функции почек, наличии выпота в полостях (асцит, специфический плеврит), что часто бывает при В-НХЛ и остром лейкозе, является одной из главных причин развития тяжелых мукозитов и длительной миелосупрессии, приводящих к возникновению тяжелых системных инфекций. Это и само по себе может служить причиной индукционной летальности, а невозможность своевременно продолжить противоопухолевое лечение и длительные интервалы между курсами повышают риск развития рефрактерности и рецидива [5]. Задача получения максимального эффекта в рамках предлагаемых протоколов лечения за счет уменьшения токсичности вследствие «смягчения» интенсивности без потери эффективности оказалась практически не решаемой. Повторить успех отдельных специализированных клиник высокого уровня при переносе этой технологии в стандартную практику во многих случаях оказывается неосуществимым [12]. Даже когда некоторые отечественные клиники получили возможность выполнять высокодозовые режимы ПХТ, показатели выживаемости больных с III—IV стадиями В-НХЛ и В-ОЛЛ не достигли уровня авторских результатов: 6-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 0,64—0,69 [13, 14].

Все это делает актуальным поиск альтернативных методов воздействия на опухоль с другими механизмами терапевтического действия, аддитивными или, в идеале, синергичными по отношению к химиопрепаратам, использование которых в менее высоких дозах не будет сопряжено со столь тяжелой токсичностью и позволит получить достаточный противоопухолевый эффект, в том числе и за счет соблюдения интенсивного тайминга. Одним из таких подходов яв-

ляется иммунотерапия, которая стала реальностью после создания моноклональных антител (АТ) против антигена (АГ) CD20 — одного из специфических В-клеточных АГ. АГ CD20 оказался идеальной мишенью (target) для действия специфических АТ при В-НХЛ, так как он экспрессируется на большинстве опухолевых клеток ЛБ, В-ОЛЛ, ДВККЛ и фолликулярной В-клеточной лимфомы, не интернализуется после связывания с АТ и не циркулирует в плазме в виде свободного белка [15]. Первый доступный в клинической практике препарат ритуксимаб — химерное гуманизированное моноклональное АТ (мАТ) против АГ CD20 — осуществляет комплементзависимое и прямое цитотоксическое количественно и качественно прогнозируемое целенаправленное действие на дифференцированные В-клетки, не затрагивая В-предшественники и иммуноглобулин (Ig)-продуцирующие плазматические клетки, в которых нет АГ CD20. Это делает ритуксимаб истинно таргетным противоопухолевым препаратом, не обладающим органной и миелотоксичностью. Иммуносупрессивное действие ограничено В-клетками, проявляется снижением содержания сывороточных Ig и должно контролироваться в процессе терапии анти-CD20 АТ.

Добавление ритуксимаба (препараты мабтера, ритуксан) к стандартной ПХТ, очевидно, улучшило результаты лечения В-НХЛ у взрослых пациентов, сначала низко-, а затем и высокодозкачественных, включая В-ОЛЛ [16—18]. Детали лечения — дозы и кратность введений АТ — отработаны в клинических исследованиях у взрослых больных. Показано, что ритуксимаб потенцирует действие ПХТ и не повышает токсичность лечения, по крайней мере в режимах лечения В-НХЛ [19]. Использование препарата у детей было ограничено единичными случаями лечения рефрактерных и рецидивных В-НХЛ и посттрансплантационного, ассоциированного

с вирусом Эпштейна — Барр, лимфопролиферативного синдрома [20].

Сочетание высокого противоопухолевого потенциала и низкой системной токсичности явилось основанием для включения ритуксимаба в 1-ю линию комбинированной терапии детей и подростков, больных зрелоклеточными В-НХЛ III—IV стадий и В-ОЛЛ, при одновременном снижении дозы Mtx в составе индукционных курсов ПХТ, и тем самым позволило уменьшить токсичность лечения без потери ее эффективности. Несмотря на то что ритуксимаб в моно- и комбинированной терапии В-НХЛ взрослых используется довольно давно, детали и особенности лечебной тактики, включая контроль ответа и оценку эффективности, не получили должного освещения. В детской практике такая терапия В-НХЛ в виде исследовательского протокола использована впервые, в задачи данного исследования входила также отработка методики ее выполнения, в том числе оценка динамики редукции опухоли и критериев достижения ремиссии при таргетной терапии [21]. Основным результатом исследования должен быть ответ на вопрос о безопасности (переносимость) и целесообразности (эффективность) использования таргетной иммунотерапии в составе протоколов лечения НХЛ из зрелых В-клеток у детей и подростков с целью уменьшить токсичность терапии и сделать доступным оказание своевременной эффективной помощи таким пациентам в ординарных стационарах регионального уровня.

Материалы и методы

Многолетний опыт лечения В-НХЛ у детей и подростков в российских педиатрических онкогематологических клиниках по протоколам БФМ, модифицированным и оригинальным, послужил основанием использовать БФМ-ориентированную тактику лечения указанных опухолей короткими курсами интенсивной ПХТ в протоколе В-НХЛ 2004 м (ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии) как базовую составляющую комбинированной химиоиммунотерапии (ХИТ) больных зрелоклеточными В-НХЛ/ОЛЛ возрастной группы до 18 лет [21]. Протокол состоит из циторедуктивной фазы и 6 курсов ПХТ, аналогичных оригинальному протоколу В-НХЛ BFM 90 [5] за исключением 2 индукционных курсов, где доза Mtx в суточной инфузии снижена с 5 до 1 г/м². Ритуксимаб (мабтера, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд») в дозе 375 мг/м² входит в состав первых 4 курсов

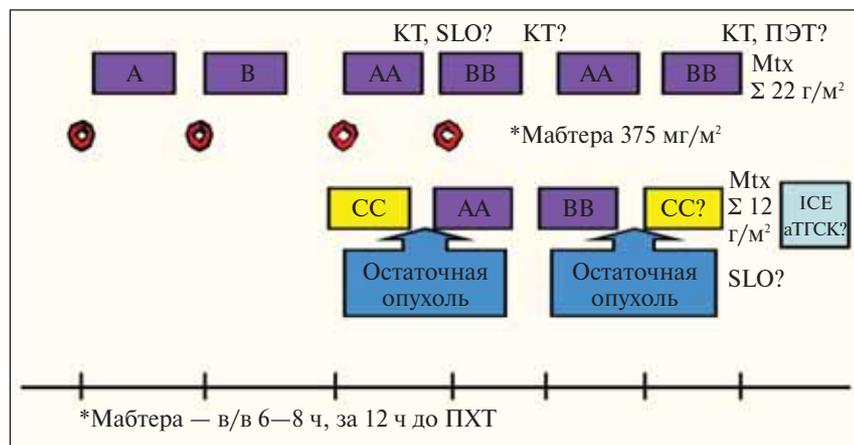


Рис. 1. Протокол В-НХЛ 2004 м

ПХТ (день 0), вводится длительной (6–8 ч) инфузией и заканчивается не позднее 12 ч от начала (первый день) курса (рис. 1). Ритуксимаб вводили, согласно рекомендациям производителя, после премедикации антигистаминными препаратами и антипиретиками. При тяжелой реакции на первое введение ритуксимаба перед последующим вводили глюкокортикоиды.

В ходе исследования режим введений ритуксимаба был изменен: инфузии препарата проводятся, начиная с первого дня после завершения циторедуктивной фазы (первая инфузия), остальные 3 инфузии — с 2-недельными интервалами независимо от сроков выполнения цитостатических курсов, которые могут быть изменены по объективным причинам. Введение ритуксимаба может предшествовать началу курсов ХТ на срок, необходимый для купирования осложнений или восстановления показателей гемограммы, обозначенных в протоколе.

Условия включения больных в исследование представлены в предыдущих публикациях [22–24]. Анализ результатов проводили на основании оценки комплекса показателей первичных больных младше 19 лет с верифицированным диагнозом ЛБ, В-ДВККЛ III–IV стадий (по S. Murphy) и В-ОЛЛ при экспрессии АГ CD20 на клетках опухоли (иммуногистохимически) или костного мозга — асцитической или плевральной жидкости (иммунофенотипически) при отсутствии ошибочного предшествующего лечения. Диагностика включала анализ стандартных клинико-лабораторных параметров, комплексное исследование субстрата опухоли (морфология и иммунофенотип), определение стадии на основании данных миелограмм, оценки поражения ЦНС, компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии.

Результаты

В анализ включены данные обследования (табл. 1), терапии и ее результатов (табл. 2) 61 впервые диагностированного больного В-НХЛ III–IV стадий и В-ОЛЛ в возрасте 2–18 лет, получивших лечение в 11 педиатрических клиниках России за период с марта 2004 по март 2008 г.

В группе было значительно больше мальчиков, особенно среди больных ЛБ, медиана возраста пациентов с ДВККЛ была значимо выше, чем у других больных ($p=0,028$). Также следует отметить тяжесть клинических проявлений, включая частоту развития асцита и плеврита, вовлечение ЦНС, преимущественно в случаях В-ОЛЛ (50% больных), и у них же особенно частое повышение в крови содержания ЛДГ > 2 нормальных значений (80% больных).

При анализе результатов применения протокола выявлена низкая токсичность лечения: констатировано 4 случая ранней летальности (сепсис и послеоперационные осложнения, СОЛ — 3 больных В-ОЛЛ и 1 пациент с ЛБ — инфекция) и ни одного — постиндукционной летальности. Среди неудач терапии — 2 случая с рефрактерным течением и 1 ранний ЦНС-рецидив у больных ЛБ. Пятьдесят пять пациентов в разные сроки достигли ремиссии, показатели общей выживаемости и БСВ составили $0,9 \pm 0,04$ при медиане наблюдения после окончания терапии 34 (12–53) мес (см. табл. 2; рис. 2).

Анализ деталей и особенностей комбинированной терапии В-НХЛ

Согласно условиям протокола, 61 пациенту было выполнено более 240 введений ритуксимаба, проведено 250 инфузий. Четверо больных, умерших в ранние сроки лечения, получили меньшее

Таблица 1. Протокол В-НХЛ 2004 м: характеристика больных

Показатель	Вся группа	В-ОЛЛ	ЛБ	В-ДККЛ
Всего больных	61	21	26	14
Мальчики/девочки, всего (соотношение)	48/13 (3,5: 1)	15/6 (2,5:1)	23/3 (7,5:1)	10/4 (2,5:1)
Возраст на момент диагноза, годы (медиана)	2,3–17,1 (8,76)	2,3–17,1 (8,76)	2,8–16,9 (7,43)	3,8–16,6 (13,54)
ЦНС +	14	10	1	3
Стадия				
III	27	—	19	8
IV	13	—	7	6
Асцит/плеврит	30/20	11/9	16/8	3/3
ЛДГ, число случаев				
норма	22	1/5	12/46	9/64
≤2	12	3/14	8/31	1/7
>2≤4	15	6/29	5/19	4/28
>4	12	11/52	1/4	0

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент).

Таблица 2. Протокол В-НХЛ 2004 м: результаты лечения на 01.09.2009 г.

Показатель	В-НХЛ/В-ОЛЛ (n=61)	В-ОЛЛ (n=21)	ЛБ (n=26)	ДВККЛ (n=14)
Смерть в индукции	4 (6,6)	3 (14)	1 (4)	0
Рефрактерность	2 (3,3)	0	2 (8)	0
Достижение ремиссии	55 (90)	18 (86)	23 (88)	14 (100)
Рецидив	1 (1,6)	1 (5,5)	0	0
ППР	54 (88,5)	17 (80)	23 (88,4)	14 (100)
Медиана наблюдения, мес	32,9	33,5	37,7	30,2

Примечание. Здесь и далее: ППР — продолжительная полная ремиссия.

число инфузий (1–3), тогда как 2 пациента с рефрактерным течением, 4 — с остаточным образованием и 2 реципиента трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) получили большее количество введений, чем было изначально определено протоколом, максимально 8 ($n=1$). Большинство пациентов ($n=48$) получили по 4 «протокольных» введения ритуксимаба.

Осложнения в ходе первой инфузии препарата — боли в животе, озноб, кашель, ларингоспазм — отмечены у 16 больных, у 2 из них инфузия была остановлена при явлениях бронхоспазма и падении артериального давления. Осложнения были успешно купированы антигистаминными препаратами и кортикостероидами. В процессе повторных 74 инфузий у этих 16, так же как и у остальных 45 пациентов, осложнений в процессе введения ритуксимаба не зафиксировано, иммунотерапия выполнена в полном объеме.

У 11 больных, поступивших на лечение в крайне тяжелом состоянии, инициальная цитостатическая терапия была существенно редуцирована или проводилась с отсрочкой из-за осложнений (инфекционных и метаболических); в этот период пациенты в качестве противоопухолевой по-

лучали монотерапию ритуксимабом, 1–2 введения, после чего была продолжена ПХТ согласно протоколу. Семнадцать больных получили ритуксимаб при явлениях почечной недостаточности (инициально или между 1–2-м курсами ПХТ), 4 — при наличии системной грибковой инфекции, развившейся в процессе выполнения протокола. Всем им удалось закончить лечение, эти пациенты остаются в ремиссии.

Из 54 больных В-НХЛ, находящихся в длительной ремиссии, у 27 в течение 6–9 мес отмечалось снижение сывороточных Ig ниже минимальных нормальных значений. Заместительную терапию препаратами внутривенных (в/в) Ig проводили в случаях развития частых интеркуррентных заболеваний, как правило, протекающих нетяжело.

ПХТ

Состав курсов (блоков) ПХТ соответствует протоколу ВФМ В-NHL 90 для больных 3-й группы риска [11] с модификацией в виде снижения дозы Mtx до 1 г/м²/сут в первых 2 блоках. Кроме того, у 20 из 57 пациентов, завершивших протокол, по различным причинам суммарная доза Mtx (Σ_{Mtx}) была снижена от должествующей на 5–84%, медиана 46 (табл. 3).

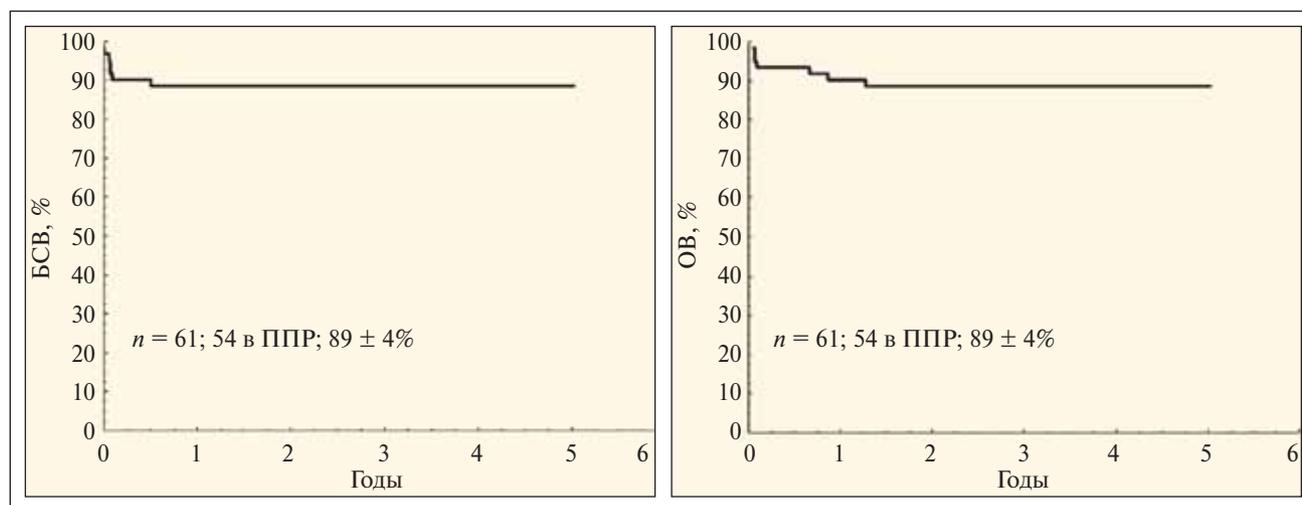


Рис. 2. БСВ и ОВ больных В-НХЛ/В-ОЛЛ (протокол В-НХЛ 2004 м)

Таблица 3. Протокол В-НХЛ 2004 м: суммарная доза Мtx

Показатель	В-ОЛЛ (n=18)	ЛБ (n=25)	ДВККЛ (n=14)
Число больных, получивших неполную дозу Мtx	9 (50)	7 (28)	2 (14)
Уменьшение дозы Мtx относительно должной, % (медиана)	5–80 (44)	4–70 (27)	50% и 80%
ППР, %	100	92	100

Десять больных получали Мtx в дозе ≤ 2 г/м²/сут, 9 — в I курсе ПХТ не получили препарат вообще. У всех этих пациентов, кроме 1 — с рефрактерным течением ЛБ, достигнута ремиссия, продолжающаяся к моменту анализа $> 1,5$ года, включая 14 человек, получивших $\leq 60\%$ от должествующей Σ_{Mtx} (табл. 4).

Несмотря на снижение дозы Мtx, по завершении индукционной терапии у большинства пациентов получен быстрый противоопухолевый эффект без развития тяжелых осложнений при соблюдении интервала между началом 1-го и 2-го блоков до 21 дня (табл. 5). Однако почти

у половины больных (n=26) после III курса ПХТ + ритуксимаб, по данным КТ с контрастированием, еще оставалась остаточная масса на месте локализации первичной опухоли. Пяти из них, в том числе 2 детям с рефрактерной опухолью, проведена аутологичная ТГСК (аТГСК). В дальнейшем в случаях обнаружения остаточного образования после 3–4 курсов ПХТ 15 больным была сделана позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), по результатам которой определяли тактику терапии, в частности показания к аТГСК. Позитивный результат ПЭТ был выявлен в 4 случаях, 3 больным проведена биопсия

Таблица 4. В-НХЛ 2004 м: снижение Σ_{Mtx} и результаты терапии

Диагноз	Доза Мtx, г/м ²		%	Курс лечения, доза Мtx						Достижение ремиссии, блок	ППР, мес	
	должная	получено		I	II	III	IV	V	VI			
1*	В-ОЛЛ	22	21	95	0	1	5	5	5	5	1	52,1
2**	В-ОЛЛ	12	6	50	1	1	СС	2	2	СС	3	34,9
3**	В-ОЛЛ	12	4	33	1	1	СС	1	1	СС	3	35,5
4**	В-ОЛЛ	22	12	54	2	2	2	2	2	2	1	33,6
5*,**	В-ОЛЛ	30	5	16	0	1	1	1	1	1	2	17,7
6*	В-ОЛЛ	22	21	95	0	1	5	5	5	5	2	26,9
7*	В-ОЛЛ	22	8	36	0	1	5	2	СС	СС	1	26,5
8	В-ОЛЛ	20	12	60	1	СС	1	5	5	СС	2	24,4
9*	В-ОЛЛ	30	16	53	0	СС	1	5	5	5	2	21,6
10**	ЛБ	22	12	54	2	2	2	2	2	2	2	53,3
11*	ЛБ	22	12	54	0	СС	1	1	5	5	2	51,4
12*	ЛБ	12	11	91	0	1	СС	5	5	СС	3	43,43
13**	ЛБ	22	6	27	1	1	1	1	1	1	2	55,87
14**	ЛБ	12	6	50	0	2	СС	2	2	СС	—	—
15*	ЛБ	12	11	91	0	1	СС	5	5	СС	3	33,5
16	ЛБ	20	16	80	1	5	СС	5	5	СС	3	22,8
17**	ЛБ	12	4	33	1	1	СС	1	1	СС	6	14,7
18	ДВККЛ	12	11,5	95	500	1	СС	5	5	СС	6	10,9
19**	ДВККЛ	12	1	8,3	1	—	—	—	—	—	5	31,4
20**	ДВККЛ	12	6	50	1	1	1	1	1	1	2	25,6

*1-й курс без Мtx; ** не получали Мtx в дозе 5 мг/м² ни в одном курсе ПХТ. СС — курс ХТ без Мtx.

Таблица 5. *Протокол В-НХЛ 2004 м: токсичность лечения*

Показатель	В-НХЛ/В-ОЛЛ (n=61)
Смерть в индукции	4
Смерть в ремиссии	0
Интервал «1–2-й блок», дни (медиана)	11–58 (19)
Интервал «1–2-й блок» ≤21 дня (% больных)	43 из 57 (75)
Длительность лечения, мес (медиана)	4–7 (4,5)
Отказ от лечения, отмена*	5

*Уменьшение интенсивности первых курсов ПХТ за счет метотрексата; введения мабтеры выполнены в 100% случаев.

образования: «живая» опухоль обнаружена у 2 пациентов с рефрактерным впоследствии течением болезни, 2 других больных остаются в длительной ремиссии.

У 10 пациентов при остающемся образовании, визуализируемом на КТ, и негативном результате ПЭТ констатировали ремиссию с момента отсутствия изменений размеров остаточного инфильтрата (по данным КТ), 2 из них дополнительно получили курс ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), 3 назначен ритуксимаб — по 2 введения (табл. 6). У 15 больных с остаточным образованием после завершения протокола рецидива заболевания нет в течение более чем 1,5 лет. В 7 случаях повторной биопсии в инфильтрате отсутствует «живая» опухоль, обнаружены очаги некроза, фиброз или кальцинаты. У 3 детей инфильтрат впоследствии полностью регрессировал.

Достижение ремиссии (см. табл. 6)

У больных В-ОЛЛ, переживших начальный период лечения (n=18), морфологическая ремиссия констатирована после проведения 3 курсов терапии, у 13 из них — уже после I курса.

У больных ДВККЛ остаточное образование определяется длительно, практически у всех с первичной медиастинальной ВККЛ и поражением костей. Во всех этих случаях на основании

ПЭТ и/или данных биопсии констатировано отсутствие «живой» опухоли. Такая же ситуация отмечена у 1/3 больных ЛБ, как правило, при инициально большой массе опухоли, локализации ее в желудке (n=2), печени (n=3) и ЦНС (n=2). К сожалению, исследование МОБ на цито-/молекулярно-генетическом уровне не выполнено ни в одном случае. Больные находятся под тщательным наблюдением с длительностью ремиссии > 1,5 лет.

Продолжительность выполнения протокола составила при такой тактике от 4 до 7 (медиана 4,5) мес; интервал ≤21 дня между началом I и II курсов был выдержан у 43 (75%) из 57 пациентов, получивших II курс ХТ — от 11 до 58 дней (медиана 19). Представленные данные свидетельствует о хорошей выполняемости, а показатели БСВ и ОВ (см. рис. 2) — о высокой эффективности проведенного лечения.

Обсуждение

С учетом различий условий выполнения протокола в клиниках, представивших свои результаты, отсутствия рекомендаций определения групп риска в условиях проведения таргетной терапии, убедительных четких критериев оценки эффективности терапии с сочетанием целенаправленного иммунного и тотального цитотоксического действия, которые приходилось корректировать в процессе выполнения протокола, заверченный этап можно считать пилотной фазой исследования. При анализе результатов показана целесообразность применения ритуксимаба в 1-й линии терапии В-НХЛ/ОЛ в комбинации с цитостатической ПХТ со сниженной интенсивностью, при котором отмечены высокая эффективность и уменьшение токсичности лечения.

Хорошие результаты при использовании ритуксимаба в программах лечения В-НХЛ в соче-

Таблица 6. *Протокол В-НХЛ 2004 м: достижение ремиссии*

Показатель	В-НХЛ/В-ОЛЛ (n=61)	В-ОЛЛ (n=21)	ЛБ (n=26)	ДВККЛ (n=14)
Смерть в индукции	4 (6,6)	3 (14)	1 (4)	0
Рефрактерность	2 (3,3)	0	2 (8)	0
Достижение ремиссии	55 (90)	18 (86)	23 (88)	14 (100)
Ремиссия после 3 блоков	33 (57)	18 (100)	11 (48)	4 (28)
Остаточное образование после 5–6-го блоков	15	0	8 (34,3)	7 (50)
ППР	54 (88,5)	17 (80)	23 (88,4)	14 (100)
Медиана наблюдения, мес	32,9	33,5	37,7	30,2

тании с различными режимами ХТ продемонстрировали многие исследовательские группы, как правило, при меньших сроках наблюдения [25, 26]. В нашем исследовании улучшение результатов достигнуто как вследствие уменьшения осложнений терапии (при низкой индукционной летальности — 6,6% — ни один больной не умер от осложнений после достижения ремиссии), так и благодаря высокой эффективности: уменьшилось число случаев рефрактерности (3,3%) и рецидивов (1,6%). При высокой частоте инициального поражения ЦНС (23% случаев), что считается неблагоприятным прогностическим признаком вероятности рецидивирования, среди больных, получивших комбинированную ХИТ, при наблюдении > 2,5 лет развился только 1 рецидив. Эти показатели ниже по сравнению с данными, полученными в российских педиатрических клиниках на протоколах НХЛ БФМ 90: в группе из 95 больных В-НХЛ в РДКБ в 2000—2002 гг. рефрактерность составила 8,4%, рецидивы — 14,8%; в группе из 148 больных в РОНЦ (1994—2008 гг., все стадии) рефрактерность — 12,8%, рецидивы — 7,8% [14]. Показатели БСВ и ОВ оказались аналогичны полученным в лучших клинических исследованиях при выполнении лечения цитостатиками с учетом состава пациентов (III—IV стадии НХЛ и В-ОЛЛ) [5, 6]. Если больные В-ОЛЛ и ПМВКЛ, по данным публикуемых крупных исследований, имеют наихудший прогноз среди всех В-НХЛ, то при добавлении ритуксимаба результаты терапии этих вариантов на протоколе В-НХЛ 2004м достоверно улучшились, что также подтверждается данными других авторов [27, 28]. При ДВККЛ получены 100% показатели БСВ даже у подростков, которые не получали избыточной цитостатической терапии, при том что у многих даже по окончании лечения продолжали выявляться остаточные образования на месте первичной опухоли.

Выполнение комбинированной ХИТ имеет свои особенности, обусловленные таргетным механизмом действия АТ против АГ опухолевых клеток. Некоторые детали такой терапии стали очевидны в результате данного исследования.

Прежде всего следует отметить низкую непосредственную токсичность побочных явления имели место только при первом введении препарата, переносимость и выполняемость данного вида терапии можно оценить как хорошие. Побочные

действия практически не отличаются от развивающихся при введении препаратов в/в Ig, их несложно лечить и проводить профилактику при наличии подготовленного персонала и организации необходимых условий осуществления инфузий. Низкую токсичность терапии ритуксимабом у детей и подростков отмечают многие исследователи, на больших группах пациентов описаны единичные случаи «анафилаксии» и ни одного случая с летальным исходом [19, 26].

Специфичность действия ритуксимаба и ограниченная популяцией В-клеток иммуносупрессия являются причинами того, что препарат не оказывает миело- и органотоксического действия. Иммуносупрессия проявляется в основном снижением содержания сывороточных Ig, которое имеет место до начала лечения у 1/3 больных В-НХЛ, развивается также при лечении цитостатиками и при наличии показаний подлежит замещению [29]. Противопоказаний для лечения В-НХЛ ритуксимабом практически нет, это позволяет продолжать проведение противоопухолевой терапии больным В-НХЛ в состоянии аплазии кроветворения, при системных инфекциях, почечной недостаточности и в других случаях, когда цитостатическая ПХТ невозможна, поскольку связана с высоким риском развития тяжелых осложнений.

Более того, сочетание цитостатиков и ритуксимаба позволяет нарушить одно из прежде незыблемых и непреложных правил успешного лечения зрелоклеточных В-НХЛ — соблюдение жестких темпов выполнения курсов ПХТ. Оказалось, что сроки проведения цитостатических блоков не имели в случае применения ритуксимаба столь определяющего значения для эффективности лечения (рис. 3).

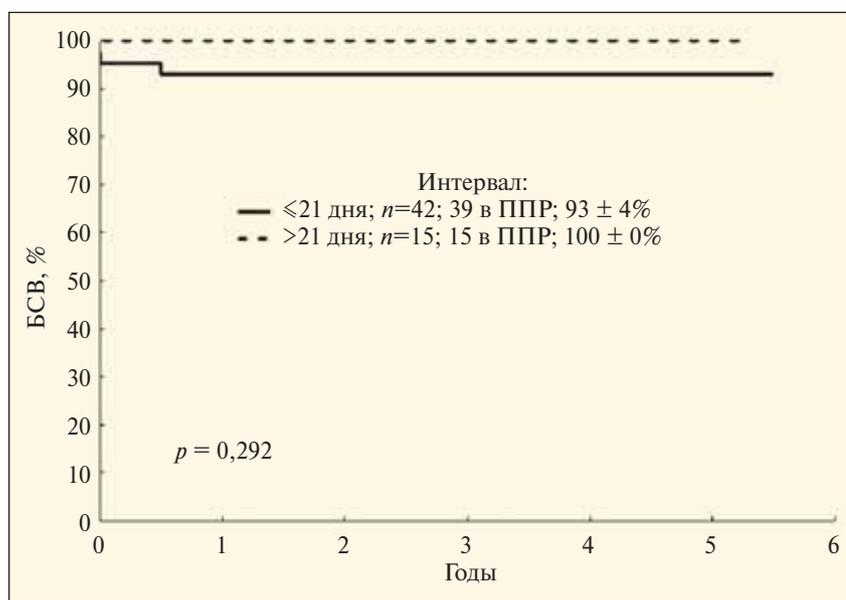


Рис. 3. БСВ пациентов в зависимости от длительности интервала между 1-м и 2-м блоком ПХТ

При регулярных введениях ритуксимаба (в нашем исследовании — каждые 2 нед) можно задержать начало следующего очередного курса цитостатической ПХТ и надежно купировать возникшие осложнения, не компрометируя противоопухолевый эффект проводимого лечения. Кроме того, на основании оценки кинетики ритуксимаба на протоколе FAV 2006 показано, что после введения ритуксимаба обнаруживается в сыворотке в эффективных противоопухолевых концентрациях в среднем до 3 мес после последнего введения [26]. Таким образом, действие препарата продолжается и после завершения протокола, что может иметь дополнительное значение при оценке эффекта терапии.

При том, что общепризнанным условием успешности лечения В-НХЛ/В-ОЛЛ является включение в курсы ПХТ Мtx в высоких дозировках — не менее 3–5 г/м²/сут [8], осложнения лечения в значительной степени обусловлены именно действием этого препарата. Включение ритуксимаба в комбинированную терапию В-НХЛ позволило снизить суммарную дозу Мtx на 1/3, причем на самом ответственном индукционном этапе лечения, без уменьшения его эффективности. Помимо запланированного протоколом снижения суммарной дозы Мtx у всех больных, 20 из них по различным причинам получили еще меньшую дозу препарата — во избежание развития токсичности при отечном синдроме, последствиях хирургических вмешательств, тяжелых инфекциях. Оказалось, что эффект лечения не коррелирует с интенсивностью использования высоких доз Мtx. Это подтверждают данные терапии В-НХЛ курсами EPOCH-R с достижением БСВ >90% при низкой токсичности вообще без применения Мtx [25]. Это является основанием для обсуждения вопроса о дальнейшем уменьшении цитостатической нагрузки в лечении зрелоклеточных В-НХЛ, особенно В-ОЛЛ, при условии квалифицированного локального и системного контроля, включая ПЭТ и определение МОБ [26].

Констатация ремиссии — весьма непростая проблема при лечении опухоли (в данном случае В-НХЛ) препаратами таргетного действия. Критерии эффективности лечения НХЛ в принципе должны быть пересмотрены вследствие появления в практике определения МОБ и высокоспецифичного метода визуализации, которым является ФДГ-ПЭТ (ФДГ — фтордезоксиглюкоза) [30, 31]. Во многие протоколы введены понятия неподтвержденной (unconfirmed) полной и минимальной ремиссии [30, 31].

Уже в первые месяцы использования протокола В-НХЛ 2004 м наблюдалось замедленное сокращение первичной опухоли при контроле КТ/МРТ — вместо ожидавшегося быстрого ло-

кального эффекта. При наблюдении за больными, получившими полный курс терапии и находящимися в состоянии ремиссии не менее 1 года со времени завершения протокола, оказалось, что объемное образование продолжает выявляться у половины из них после проведения 3–4 курсов терапии, а у 15 человек — даже после окончания всего протокола (см. табл. 6). По определениям оригинального протокола В-НХЛ BFM 90, подобные случаи следует считать рефрактерными и усиливать терапию, в том числе с осуществлением ТГСК. Такая тактика была предпринята у 6 больных на I этапе нашего исследования, включая 2 рефрактерных случая ЛБ. В остальных случаях наличия остаточной опухолевой массы при негативном результате ПЭТ состояние трактовали как ремиссию, что подтверждается отсутствием рецидива заболевания при продолжающемся длительном наблюдении больных. Объективно факт клинко-гематологической ремиссии можно пока определить только при В-ОЛЛ: показано, что при изолированном поражении «санация» костного мозга происходит у 72% больных уже после I курса ПХТ с ритуксимабом. Несмотря на то что определение МОБ нами не проводилось, состояние полной клинко-гематологической ремиссии сохраняется > 1,5 лет у всех пациентов.

Таким образом, замедленное сокращение первичного образования при лечении В-НХЛ с ритуксимабом и сниженной дозой Мtx не означает рефрактерного течения болезни. В таких случаях для констатации ремиссии необходимо, кроме КТ, обязательно использовать ПЭТ и/или биопсию остаточного образования с оценкой МОБ. На основании этих данных можно уменьшать интенсивность терапии с минимальным риском для пациента. Пока же в случае негативного результата ПЭТ была продолжена терапия согласно протоколу без дополнительных курсов ПХТ; по окончании лечения проводится контроль состояния ремиссии в динамике, в сомнительных случаях — с помощью ПЭТ.

Изменение темпов регрессии опухоли при таргетной терапии, возможно, обусловлено тем, что в результате действия таргетных препаратов происходит уничтожение опухолевых клеток без повреждения микроокружения. На месте злокачественной опухоли остается ее «скелет» без опухолевых клеток с участками некроза и последующим фиброзом. По всей вероятности, процесс более сложен, понять его суть представляется очень важным, поскольку это связано с вопросами качества достигнутой ремиссии В-НХЛ и определения тактики наблюдения и прогноза.

Представленные данные анализа некоторых особенностей терапии препаратом с таргет-

ным действием не позволяют ответить на важные для успеха выбранной тактики лечения вопросы. Прежде всего, с чем связано развитие рефрактерности к ритуксимабу, о чем свидетельствуют как случаи инициальной рефрактерности, так и описываемые наблюдения неэффективности препарата при лечении рецидивов, развившихся у больных после терапии, включавшей ритуксимаб. Также неясно, следует ли ориентироваться при определении показаний к терапии ритуксимабом на результаты иммуногистохимических заключений об относительном содержании CD20(+)-клеток в опухоли. Возможно, неудачи лечения ЛБ с большой массой опухоли обусловлены небольшой относительной долей среди них CD20(+)-клеток или потерей специфичности строения этого АГ вследствие мутаций, что было показано в ряде публикаций [32].

Заключение

При очевидном успехе включения ритуксимаба в лечение В-клеточных НХЛ/ОЛЛ можно достаточно уверенно принять положение о том, что целенаправленная иммунотерапия может изменить прогноз этих опухолей. На основании проведенного исследования можно заключить следующее.

- Протокол комбинированной ХИТ высокоэффективен и малотоксичен при лечении всех вариантов НХЛ/ОЛЛ из зрелых В-клеток у детей и подростков. Особенно хорошие результаты зафиксированы в случаях ДВККЛ и ПМВКЛ независимо от возраста пациентов. При использовании в терапии ритуксимаба эти варианты В-НХЛ, так же как и В-ОЛЛ, потеряли статус группы высокого риска плохого прогноза даже у подростков.
- Включение ритуксимаба в состав комбинированной ПХТ В-НХЛ не сопровождается непредсказуемой токсичностью, хорошо переносится пациентами, возникающие побочные реакции успешно купируются и не развиваются при повторных введениях препарата. Ритуксимаб рекомендуется применять в случае невозможности лечения цитостатиками из-за различных противопоказаний, режимы его введения можно варьировать с учетом особенностей фармакокинетики — отсутствие миело- и органотоксического действия и длительной персистенции в эффективных противоопухолевых концентрациях.
- Добавление ритуксимаба позволяет уменьшить интенсивность цитостатической ПХТ как по дозовой нагрузке, так и по таймингу выполнения курсов. При регуляр-

ных введениях ритуксимаба (стандартно 4 введения с интервалом 2 нед) отсутствует строгая корреляция эффективности лечения со сроками выполнения курсов (блоков) ПХТ.

- Снижение дозы Мtx в составе инициальных курсов ПХТ не ухудшило результатов терапии. Есть основания для дальнейшей дезэскалации ПХТ у больных В-НХЛ без факторов риска, прежде всего без инициального поражения ЦНС, при возможности определения МОБ и использования ПЭТ для локального контроля.
- Отсроченное достижение морфологической и выявляемой стандартными методами визуализации локальной ремиссии (ультразвуковое исследование, КТ с контрастированием) не может служить однозначным показателем плохого прогноза; для оценки состояния ремиссии при проведении таргетной терапии следует использовать максимально информативные методики, для визуального контроля остаточного образования — комбинацию КТ/МРТ и ФДГ-ПЭТ в динамике при хорошем качестве исполнения и интерпретации результатов.

Если помнить постулат о первично-генерализованном характере НХЛ детского возраста, уверенно констатировать состояние ремиссии можно только на основании определения МОБ, что пока не стало стандартной практикой [33]. Применение этой методики при возможностях специфического действия таргетных препаратов может позволить адекватно определять тактику терапии, индивидуализировать ее состав и объем, отступить от принципа «чем больше, тем эффективнее»; получить, наконец, возможность усилить или снизить цитостатическую нагрузку и осмысленно использовать препараты направленного действия не на основании общих представлений, а в результате доказательных выводов. Например, с учетом беспрецедентно хорошего эффекта ритуксимаба в лечении В-ОЛЛ сместить акцент в программе терапии конкретного пациента с токсичной высокодозной ПХТ с произвольным набором цитостатиков в пользу ритуксимаба. В результате вполне реально ожидать осуществления недостижимого пока формата лечения злокачественных опухолей — целенаправленного уничтожения только опухолевых клеток без токсического повреждения других органов и тканей. Полученные в результате пилотного исследования В-НХЛ 2004 м данные должны быть использованы при разработке последующих максимально эффективных и минимально токсичных протоколов комбинированной ХИТ В-НХЛ/ОЛЛ у детей и подростков.

Л и т е р а т у р а

1. Magrath I. B-Cell lymphoma/Burkitt lymphoma. In: Pediatric Lymphomas. Ed. H.J. Weinstein, M.M. Hudson, M.P. Link. Berlin, 2007. p. 142—68.
2. Magrath I. The non-Hodgkin's lymphomas in children. In: Oxford Textbook of Oncology. Oxford: Oxford Medical Publications, 1995. p. 1809—51.
3. Murphy S.B., Bowman W.P., Abromowitch M. et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B-cell (sIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986;4:1732—9.
4. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. E.S. Jaffe, N.L. Harris, Y. Stein, J.W. Vardiman. Lyon, 2001.
5. Reiter A., Schrappe M., Parwaresch R. et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescents: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage — a report of the BFM Group. *J Clin Oncol* 1995;13:359—72.
6. 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;9:123—32.
7. Goldman S., Gerard M., Sposto R. et al. Excellent results in children and adolescents with isolated mature B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) (Burkitt): Report from the FAB International LMB study FAB/LMB 96. *Proc Am Hem* 2005;106:72a.
8. Patte C. Treatment strategies and outcome in childhood B-cell lymphoma. *Ped Blood Cancer* 2006;46(7):834.
9. Burkhardt B. Outcome of adolescents with NHL: the BFM experience. *Ped Blood Cancer* 2006;46(7):847.
10. Shiramizu B., Goldman S., Lynch J. et al. Minimal residual disease (MRD) assessment in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): a Children's Oncology Group report. *Hematol meet report* 2009;3(5):14.
11. 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.
12. Cairo M.S., Sposto R., Gerrard M. et al. Risk factors associated with poor outcome in children and adolescents (c&a) with mature B-NHL: report of the FAB/LMB 96 Study. *Hematol meet report* 2009;3(5):20.
13. Semochkin S., Bobkova M., Kulikova S. et al. Modified NHL-BFM 90 protocol for adolescents and young adults with Burkitt lymphoma (BL), mature B-cell ALL and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Hematol meet report* 2009;3(5):53.
14. Morozova O., Slugin A., Mahonova L. et al. Treatment of childhood NHL with NHL-BFM 90/95 protocols. *Hematol meet report* 2009;3(5):94.
15. Minard-Colin V., Horikawa M., Xiu Y. Immune effector mechanisms of CD20 monoclonal antibodies. *Hematol meet report* 2009;3(5):19.
16. Pfreundshuh M., Trumper L., Glass B. et al. Randomized intergroup trial of first-line treatment for patients <60 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with and without the anti-CD20 antibody rituximab — early stopping after first interim analysis. *Blood* 2002;11:65.
17. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235.
18. Hoelzer D., Hiddeman W., Baumann A. et al. High cure rate of adult Burkitt's and other high grade NHL by the combination of short intensive chemotherapy cycles with rituximab. *Haematologica* 2007;92(1):151.
19. Meinhardt A., Burkhardt B., Zimmermann M. et al. Results of a phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell NHL / Burkitt's leukemia (B-ALL). *Hematol meet report* 2009;3(5):21.
20. De Vries M.J., Veerman A.J., Zwaan C.M. Rituximab in three children with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia/Burkitt non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2004;25:414—5.
21. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В. и др. Лечение неходжкинских лимфом и острого лимфобластного лейкоза из зрелых В-клеток (В-НХЛ/ОЛЛ) у детей и подростков с использованием интенсивной полихимиотерапии и ритуксимаба (протокол В-НХЛ 2004м): предварительные результаты. *Гематол трансфузиол* 2007;(6):9—17.
22. Samochatova E., Myakova N., Shelikhova L. et al. Preliminary results of treatment of pediatric advance-staged mature B-cell non-Hodgkin lymphomas/B-ALL with intensive hemotherapy + rituximab: effectiveness and toxicity. *Ped Blood Cancer* 2006;46(7):854.
23. Самочатова Е.В., Мякова Н.В., Литвинов Д.В. и др. Применение Ритуксимаба (Мабтера) в комбинированном лечении В-клеточных неходжкинских лимфом у детей: предварительные результаты. *Вопр гематол онкол и иммунопатол педиатр* 2004;3(4):54—60.
24. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В. и др. Ритуксимаб (Мабтера) в лечении диффузных В-крупноклеточных лимфом у детей и подростков. *Дет онкол* 2007;(3—4):50—7.
25. Dunleavy K., Little R.F., Grant N. et al. Dose-adjusted EPOCH with rituximab (DA-EPOCH-R) has high efficacy and low toxicity in young adults with newly diagnosed Burkitt lymphoma — a prospective study of 25 patients. *Hematol meet report* 2009;3(5):52.
26. Goldman S., Lynch J., Harrison L. et al. Safety and kinetics of rituximab (R) following chemoimmunotherapy (R + FAB CT) in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): a Children's Oncology Group report. *Hematol meet report* 2009;3(5):81.
27. Gerrard M., Waxman I., Sposto R. et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) in children (c) and adolescents (a) is associated with a significantly inferior prognosis: report of the FAB/LMB 96 Study Committee. *Hematol meet report* 2009;3(5):51.
28. Dunleavy K., Pittaluga S., Grant N. et al. The addition of rituximab to dose-adjusted EPOCH (DA-EPOCH) obviates the need for radiation treatment in young adults with primary mediastinal B-cell lymphoma. *Hematol meet report* 2009;3(5):50.
29. Meinhardt A., Schadwill S., Zimmermann M. et al. Serum immunoglobulin levels in children and adolescents after B-NHL BFM chemotherapy with and without one dose of Rituximab. *Hematol meet report* 2009;3(5):23.
30. Sandlund J.T. Response evaluation: pediatric non-Hodgkin lymphoma. *Hematol meet report* 2009;3(5):11.
31. Cheson B., Pfister B., Juweid M. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579—86.
32. Terui Y., Hatake K. Identification of CD20 mutations in malignant lymphoma: can they be predictors of response to rituximab? *Clin Cancer Res* 2009;15:2523.
33. Mussolin L., Pillon M., Tridello G. et al. Minimal disseminated disease identifies a poor prognosis subgroup among high risk Burkitt's lymphoma patients. *Hematol meet report* 2009;3(5):12.