

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-21-27



Современные тенденции в лечении агрессивных В-клеточных лимфом у детей

Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

В настоящее время благодаря современным риск-адаптированным протоколам лечения получены высокие показатели выживаемости больных агрессивными В-клеточными лимфомами, которые даже при III–IV стадиях превышают 90 %. Во многом данные успехи были связаны с включением в стандартные режимы полихимиотерапии ритуксимаба. По мере увеличения периода наблюдения за пациентами стало понятно, что проводимое лечение сопряжено с развитием непосредственных и отдаленных неблагоприятных эффектов химиоиммунотерапии. Во всем мире, и в России в том числе, проводятся многоцентровые исследования, направленные на изучение факторов прогноза, позволяющих редуцировать разовые и/или суммарные дозы химиопрепаратов, а значит, уменьшить токсические проявления химиотерапии. Полученные данные позволяют считать ранний (после 2 курсов терапии) полный противоопухолевый ответ благоприятным фактором, при котором возможно уменьшение интенсивности программной химиоиммунотерапии без снижения высоких показателей выживаемости больных.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома, химиотерапия, ритуксимаб, редукция доз, лечение, дети

Для цитирования: Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. Современные тенденции в лечении агрессивных В-клеточных лимфом у детей. Онкогематология 2021;16(2):21–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-21-27.

Current trends in pediatric aggressive B-cell lymphomas treatment

Yu.S. Korkina, T.T. Valiev

Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Nowadays due to modern risk-adapted treatment protocols high survival rates have been achieved in patients with aggressive B-cell lymphomas, even at stages III–IV these indicators overrun 90 %. Mainly these successes were associated with the inclusion of rituximab in the standard chemotherapy regimens. As the follow up period of the patients is lengthened, it has become clear that ongoing treatment is associated with the development of immediate and long-term adverse effects of chemoimmunotherapy. In Russia and the world, there are multicenter studies aimed at studying prognostic factors that make it possible to reduce single and/or total doses of chemotherapy drugs, and therefore, to reduce chemotherapy toxicity. The obtained data allow considering the early complete anti-tumor effect (after 2 courses of therapy) as an advantage factor, so it is possible to reduce program chemoimmunotherapy intensity without reducing high patients survival rates.

Key words: Burkitt lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, chemotherapy, rituximab, dose reduction, treatment, children

For citation: Korkina Yu.S., Valiev T.T. Current trends in pediatric aggressive B-cell lymphomas treatment. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(2):21–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-21-27.

В соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016) лимфомы из зрелых В-клеток (В-клеточные неходжкинские лимфомы,

В-НХЛ) у детей представляют собой гетерогенную группу и включают лимфому Беркитта, диффузную В-крупноклеточную лимфому, первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому [1].

В виде единичных описаний в мировой литературе представлены случаи первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы (ЦНС) у детей, а также впервые выделенной в 2016 г. беркиттоподобной лимфомы с перестройкой 11q [2–5].

Несмотря на большое клинико-морфоиммунологическое разнообразие В-НХЛ, в связи с единым В-клеточным происхождением терапия лимфомы Беркитта, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы, а также редких вариантов агрессивных В-клеточных лимфом у детей проводится по единым протоколам. В основе программ лечения агрессивных В-клеточных лимфом лежит принцип «блоковой» терапии, основной тезис которой – «максимум препаратов в короткую единицу времени».

Подходы к лечению В-НХЛ эволюционно претерпевали кардинальные изменения: от попыток радикального удаления опухоли хирургическим путем с последующим облучением зоны поражения до отказа от данной тактики в пользу полихимиотерапии (ПХТ) в комбинации с таргетными препаратами [6].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость проведения интенсивной ПХТ при поздних (III–IV) стадиях и прогностически неблагоприятных (3–4-й) группах риска В-НХЛ. Основу используемых программ терапии составляет метотрексат, применяемый в дозах 3000–5000 мг/м². Однако показатели многолетней бессобытийной выживаемости (БСВ) больных (в том числе при поражении костного мозга и/или ЦНС) составляют 75–85 % [7–14], что ниже, чем при локальных (I–II) стадиях – 98–100 %. В целях повышения выживаемости больных В-НХЛ III–IV стадий в программы терапии ведущих исследовательских групп был включен ритуксимаб, что способствовало повышению БСВ до 96,8% (см. таблицу).

Следовательно, интенсивная риск-адаптированная терапия В-НХЛ нивелировала неблагоприятное прогностическое значение поздних стадий для выживаемости больных.

Обратной стороной высокого уровня излечения пациентов явилась проблема непосредственной и отдаленной токсичности терапии. Цитостатические препараты, составляющие основу современных «блоковых» программ, включают доксорубин, циклофосфамид/ифосфамид, винкристин, этопозид, цитарабин, метотрексат, использование которых приводит к тяжелым осложнениям как во время проводимой химиотерапии (аплазия кроветворения, фебрильная нейтропения, выраженные мукозиты, кардио-, нейро-, нефро- и гепатотоксичность), так и в отдаленном периоде наблюдения (нарушения физического и психического развития, семейная и социальная дезадаптация, развитие вторых опухолей).

Воздействие на сердечно-сосудистую систему различных химиотерапевтических препаратов приводит к неодинаковым механизмам развития кардиотоксичности: снижение сократительной или расслабляющей функции миокарда (антрациклины), изменения в проводящей системе сердца, в результате чего возникают аритмии и блокады проводимости (ифосфамид, антрациклины), появление или обострение ишемии (винкристин, винбластин, блеомицин) [15].

Метотрексат, являясь антагонистом фолиевой кислоты, обладает выраженным цитостатическим эффектом не только на опухолевые клетки, но и на активно делящиеся клетки органов и тканей организма (кроветворные клетки и эпителий желудочно-кишечного тракта). В связи с этим частота встречаемости гастроинтестинальной токсичности и миелосупрессии при использовании метотрексата достигает 90 % [15, 16]. Мукозиты могут способствовать проникновению микроорганизмов

Результаты лечения поздних стадий В-клеточных неходжкинских лимфом с включением ритуксимаба

Treatment results of advanced stage B-cell non-Hodgkin lymphomas with rituximab

Протокол Program	Стадия Stage	Бессобытийная выживаемость, % Event-free survival, %	Источник Reference
FAB/LMB96	IV Поражение костного мозга и центральной нервной системы Bone marrow and central nervous system involvement	90 93	S. Goldman и соавт. [17] S. Goldman et al. [17]
FAB/LMB96	III–IV	93,9	V. Minard-Colin и соавт. [18] V. Minard-Colin et al. [18]
ANHL01P1	IV Поражение центральной нервной системы Central nervous system involvement	93,3	J.K. Frazer и соавт. [19] J. K. Frazer et al. [19]
B-NHL-BFM 95	III–IV	96,8	Z. Zhen и соавт. [20] Z. Zhen et al. [20]

Примечание. Медиана наблюдения 2–6 лет.

Note. Median follow-up 2–6 years.

из желудочно-кишечного тракта в кровь. Подобная транслокация микробов описана для эндогенной (альфа-зеленящие стрептококки семейства *Streptococcaceae*, *Stomatococcus mucilaginosus*, *Capnocytophaga* spp., грибов) и экзогенной флоры, попадающей в организм при потреблении контаминированной пищи и жидкости [15]. Гематологическая токсичность проявляется в виде анемии и тромбоцитопении IV степени, требующих заместительной терапии компонентами крови, что повышает риск вирусной контаминации организма больного; лейко- и нейтропении IV степени, приводящих к развитию локализованных и системных инфекционных осложнений бактериальной и грибковой этиологии (*Candida*, *Aspergillus*).

Метотрексат, как и большинство цитостатических препаратов, частично метаболизируется и выделяется почками, поэтому возникает непосредственная цитотоксичность на клетки почек и преципитация препарата в почечных канальцах. Частота нефротоксичных осложнений после терапии по протоколу В-NHL-BFM90 оказалась 12,4 %. Доза препарата, способная вызвать острую почечную дисфункцию, составляет более 1000 мг/м² [21].

Нейротоксичность может наблюдаться как при внутривенном назначении высокодозного метотрексата, так и при интратекальном введении в виде обратимой и необратимой нейропатии. К основным неврологическим синдромам после введения метотрексата относят острую и прогрессирующую энцефалопатию, судорожный синдром, миелопатию, менингеальный синдром [22].

Степень токсического поражения тканей организма напрямую зависит от дозы метотрексата, поэтому так важно проводить лечение данным препаратом в клиниках, имеющих возможность осуществлять лекарственный мониторинг и весь спектр сопроводительной терапии, включая гемодиализацию.

Среди отдаленных побочных эффектов терапии В-НХЛ следует выделить нарушения функции репродуктивной системы (у 5% пациентов), метаболические, эндокринные и сердечно-сосудистые заболевания. Хроническая сердечная недостаточность среди лиц, перенесших лечение по поводу агрессивных злокачественных опухолей, встречается в 15 раз чаще, чем среди населения в целом, а смерть от сердечно-сосудистых осложнений наступает в 8 раз чаще [23].

По мере накопления результатов терапии В-НХЛ с использованием ритуксимаба стали появляться данные о снижении уровня сывороточных иммуноглобулинов G (IgG) и повышенном риске инфекционных осложнений [24]. После терапии ритуксимабом происходит существенное снижение числа В-лимфоцитов, при котором они составляют менее 1 % всей лимфоидной популяции периферической крови, одновременно снижается уровень сывороточных IgG. Кроме этого, несмотря на нормальное содержание Т-лимфоцитов крови, соотношение CD4⁺/CD8⁺ после терапии ритуксимабом снижается. В течение 1 года после последнего введения

ритуксимаба происходит восстановление уровня IgG сыворотки крови и общего числа В-лимфоцитов, но количество В-клеток памяти остается пониженным [25]. В 2020 г. появились данные о том, что после терапии ритуксимабом происходит снижение уровня не только IgG, но и IgM сыворотки крови, механизмы развития которого до конца не ясны. Восстановление уровня IgM происходит значительно медленнее, чем IgG [26]. Однако представленные в литературе результаты исследований достаточно противоречивы, поскольку проводимая химиотерапия по поводу В-НХЛ и без ритуксимаба вызывает существенную иммуносупрессию с угнетением нормального В-клеточного лимфопоэза. Так, в исследовании V. Minard-Colin и соавт. не было показано достоверного снижения уровня IgG крови и повышения частоты инфекционных осложнений у больных В-НХЛ в зависимости от включения ритуксимаба в схему терапии [18].

Вторые (доброкачественные и злокачественные) опухоли, возникающие после терапии злокачественных новообразований у детей, — наиболее серьезное отдаленное последствие проведенного лечения. Частота развития вторых злокачественных опухолей, по данным литературы, составляет от 3 до 12 %, общий риск повторного развития опухоли у таких больных в 10–20 раз выше, чем у здоровых лиц. На основании 35-летнего опыта клинических наблюдений НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина отмечено, что у лиц, получавших химиотерапевтическое лечение, вторая опухоль развивается в 6,3 % случаев, 3/4 таких опухолей злокачественные [27, 28].

Следовательно, выделение дополнительных факторов риска, которые позволили бы редуцировать разовые и суммарные дозы химиопрепаратов, — важная задача современной детской онкогематологии. С учетом того что применение высокодозного циклофосфамида в комбинации с доксорубицином в отдаленном периоде сопряжено с риском патологии со стороны сердечно-сосудистой и репродуктивной систем, во Франции была предпринята попытка сократить суммарную курсовую дозу циклофосфамида. В рандомизированное международное исследование FAB/LMB96 были включены пациенты с В-НХЛ группы среднего риска с ранним полным ответом. Оценку противоопухолевого ответа осуществляли на 7-й день индукционной терапии, после 2-го курса индукции, а также после 1-го курса консолидации. Важно отметить, что 3-й контроль противоопухолевого ответа проводили по результатам не только лабораторно-инструментальных методов обследования, но и гистологического исследования биоптата остаточной опухоли. Решение о возможности редукции дозы циклофосфамида принимали в случаях сокращения размера опухоли более чем на 20 % на 7-й день индукционного курса терапии, тогда как при сокращении опухолевого объема менее чем на 20 % лечение проводили в полных дозах. Продолжение терапии

по редуцированной ветви протокола (снижение суммарной дозы циклофосфида) представлялось возможным только при достижении полного ответа (в том числе гистологического) после 3 курсов ПХТ (2 курса индукции и 1 курс консолидации). При завершении программного лечения суммарная редуцированная доза циклофосфида составила 3300 мг/м², доксорубин — 120 мг/м², что является половиной дозы нередуцированной программы лечения. При этом после проведения протокола с редукцией дозы циклофосфида 4-летняя БСВ составила 90,9 %, в то время как после получения препаратов полной дозы — 93,4 %. Важно отметить, что редукция доз проводилась у пациентов без поражения костного мозга и ЦНС [11].

При попытке сократить интенсивность химиотерапии крайне важно помнить о контроле полученного противоопухолевого эффекта, чтобы вовремя интенсифицировать лечение и/или перевести больного на программы 2-й линии.

В протоколе В-NHL-BFM95 суммарная доза циклофосфида и доксорубин (с учетом проведения циторедуктивной префазы) изначально равнялась 2400 и 100 мг/м² соответственно. Если по редуцированной ветви протокола FAB/LMB96 БСВ составила 90,9 %, то при лечении по стандартному протоколу В-NHL-BFM95 этот показатель оказался равным 89 % [29].

В настоящее время остро стоит вопрос о возможности применения менее токсичных схем терапии распространенных стадий В-НХЛ с поражением костного мозга и ЦНС. Попытки интенсификации стандартной химиотерапии дополнительными введениями антрациклиновых антибиотиков (даунорубин) не увенчались успехом [30]. Также не удалось добиться удовлетворительных результатов у пациентов с III–IV стадиями заболевания при добавлении высокодозного метотрексата к программам со сниженной токсичностью (СНОР), в то время как проведение интенсивной и наиболее токсичной химиотерапии по протоколам В-NHL-BFM95/04 и FAB/LMB96 привело к наилучшим результатам [31].

Метотрексат, используемый в дозе 1000–5000 мг/м², является одним из основных препаратов протоколов группы BFM95/04. Терапия высокодозным метотрексатом сопровождается токсичностью со стороны кожи и слизистых оболочек, печени и почек. Степень выраженности токсичности метотрексата прямо пропорциональна длительности введения препарата. В целях снижения токсических проявлений были предприняты попытки уменьшить время инфузии метотрексата до 4 ч при лечении пациентов не только с I–2-й группами риска, но и с 3–4-й (в том числе с поражением ЦНС). Явления мукозита III–IV степеней наблюдались значительно реже при введении метотрексата в течение 4 ч по сравнению с его 24-часовой инфузией, но и результаты лечения пациентов групп высокого риска оказались ниже (77 % против 93 %). Для локализованных

(I–II) стадий В-НХЛ показатели БСВ были приблизительно одинаковы как при 4-, так и при 24-часовом введении метотрексата (95 и 100 % соответственно) [7].

Применение редуцированной дозы метотрексата (1000 и 3000 мг/м² вместо 5000 мг/м²) в программе В-NHL-BFM90/95 продемонстрировало удовлетворительные результаты. Общая выживаемость (ОВ) в обеих исследовательских группах составила 85,8 %, 5-летняя БСВ — 82,8 %. Если в настоящий момент исследовательский протокол В-NHL-BFM95 для 1–2-й групп риска подразумевает введение метотрексата в дозе 1000 мг/м², то для III–IV стадий препарат вводится в дозе 5000 мг/м². Однако ОВ пациентов с распространенными стадиями заболевания несильно различалась после лечения с использованием метотрексата в дозах 3000 и 5000 мг/м² — 85,2 и 87,5 % соответственно [32].

В России также предприняты попытки оптимизации терапии при В-НХЛ. В 2015 г. представлены результаты 2 последовательных многоцентровых исследований (В-НХЛ 2004маб и В-НХЛ 2010маб), включивших пациентов детского возраста. Основной целью исследований был ответ на вопрос, возможно ли снижение дозы метотрексата с 5000 до 1000 мг/м² при одновременном включении в программу терапии ритуксимаба. Курсы ПХТ были идентичны протоколу В-NHL-BFM90, однако доза метотрексата в первых 2 индукционных курсах составила 1000 вместо 5000 мг/м²/24 ч в целях уменьшения токсичности данного препарата. Такая комбинированная иммунохимиотерапия, несмотря на сниженную интенсивность, показала достаточную эффективность с достижением 5-летней ОВ 82 ± 8 % [33].

Еще одним вариантом редукции химиотерапии при распространенных (III–IV) стадиях В-НХЛ является уменьшение общего числа блоков химиотерапии с 6 до 5 при достижении раннего (после 2-го курса терапии) полного противоопухолевого ответа. Максимально интенсивная индукция ремиссии, включающая 2 блока химиотерапии с метотрексатом в дозе 5000 мг/м² и ритуксимабом, позволяет добиться эффективной эрадикации опухоли, и последующее уменьшение числа блоков не снижает многолетнюю ОВ больных (17-летняя ОВ 95,8 ± 2,4 %) [34].

В связи с отсутствием убедительных данных о проникновении ритуксимаба через гематоэнцефалический барьер при его системном введении актуально обсуждение возможности интратекальной или интравентрикулярной терапии поражений ЦНС при В-НХЛ. Пациенты, получившие в среднем 6 интратекальных введений ритуксимаба (медиана дозы 25 мг), в 72 % случаев достигли ремиссии поражений ЦНС. После данного способа введения ритуксимаба отмечены следующие побочные эффекты: головная боль, купирующаяся самостоятельно в течение 48 ч; аллергическая реакция, нейропатия I–II степеней. Достаточно редко возникают более тяжелые осложнения в виде нейропатии III степени и судорог [35].

К ритуксимабу может возникать первичная или приобретенная резистентность в результате мутации эпитопа или снижения плотности экспрессии CD20 [36]. Важно отметить, что, если у пациента наблюдается резистентность к комбинации химиопрепаратов и ритуксимаба при внутривенном введении, интратекальное/интравентрикулярное введение препарата может оставаться по-прежнему эффективным [37].

Для преодоления устойчивости к ритуксимабу был разработан обинутузумаб [38]. Являясь гуманизированным моноклональным анти-CD20-антителом, препарат опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз. По сравнению с ритуксимабом обинутузумаб обладает повышенной способностью к прямой индукции гибели клеток на фоне пониженной способности вызывать комплементзависимую цитотоксичность [39], что у пациентов с резистентным течением В-НХЛ приводит к увеличению гибели опухолевых клеток до $19,7 \pm 2,2$ % (против $7,9 \pm 1,5$ % при введении ритуксимаба), а у пациентов с чувствительностью к антителам I типа — до $35,6 \pm 3,1$ % (против $25,1 \pm 2,0$ %) [40]. Несмотря на то что данный препарат находится на стадии клинических исследований, имеются первые результаты его эффективности у 2 пациентов подросткового возраста при рецидиве В-НХЛ [41].

Еще одним маркером зрелых В-клеток и потенциальной мишенью для таргетных препаратов является CD22. Эпратузумаб — гуманизированное антитело к CD22. В клинических исследованиях данный препарат показал хорошую переносимость и противоопухолевую активность как при первичном лечении агрессивных В-клеточных лимфом, так и при рецидиве заболевания [42]. Эпратузумаб в комбинации с ритуксимабом может быть использован в лечении рефрактерных или рецидивирующих В-НХЛ [43].

Таким образом, высокоэффективная риск-адаптированная химиотерапия позволяет добиться высоких показателей выживаемости и выздоровления у подавляющего большинства больных В-НХЛ, даже при распространенных стадиях заболевания. Существенный прорыв в лечении В-НХЛ у пациентов детского возраста оказался возможным благодаря достижениям фундаментальной онкологии и иммунологии опухолевой клетки, при которых были обнаружены специфические (таргетные) мишени для действия лекарственных препаратов, перечень которых постоянно растет. В настоящее время потенциально эффективны в лечении В-НХЛ ритуксимаб, обинутузумаб, эпратузумаб, дацетузумаб, бевацизумаб, бортезомиб, mTOR-ингибиторы. Включение таргетных препаратов в протоколы терапии распространенных стадий В-НХЛ позволило достоверно повысить результаты лечения, приблизив их к таковым при локальных стадиях.

Дальнейшее совершенствование программ лечения В-НХЛ направлено на снижение токсичности терапии и неблагоприятных отдаленных эффектов. Поиск дополнительных прогностических факторов при В-НХЛ показал, что ранний (полученный после 2 курсов терапии) полный противоопухолевый ответ является важным фактором прогноза, позволяющим редуцировать общее число блоков в программе лечения с 6 до 5, а значит, снизить суммарную курсовую токсичность лечения без снижения эффективности противоопухолевой терапии. Не менее оправданным считается подход, направленный на уменьшение разовых доз метотрексата за счет включения в программы лечения ритуксимаба. Независимо от способа достижения цель одна — снижение непосредственных и отсроченных неблагоприятных эффектов терапии В-НХЛ. Редукция доз химиопрепаратов возможна при тщательном учете и анализе факторов прогноза. Только в этом случае возможны снижение токсичности терапии и повышение качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, 2017. 581 p.
2. Adhikari N., Biswas A., Bakhshi S. et al. A rare case of paediatric primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate and rituximab-based chemoimmunotherapy and whole brain radiotherapy followed by tumour bed boost with three-dimensional conformal radiation technique. *Childs Nerv Syst* 2018;34(9):1777–83. DOI: 10.1007/s00381-018-3807-9.
3. Yoon J.H., Kang H.J., Kim H. et al. Successful treatment of primary central nervous system lymphoma without irradiation in children: single center experience. *J Korean Med Sci* 2012;27(11):1378–84. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.11.1378.
4. Au-Yeung R.K.H., Arias Padilla L., Zimmermann M. et al. Experience with provisional WHO-entities large B-cell lymphoma with IRF4-rearrangement and Burkitt-like lymphoma with 11q aberration in paediatric patients of the NHL-BFM group. *Br J Haematol* 2020;190(5):753–63. DOI: 10.1111/bjh.16578.
5. Asadbeigi S.N., Deel C.D. Burkitt-like lymphoma with 11q aberration: a case report and review of a rare entity. *Case Rep Hematol* 2020;2020:8896322. DOI: 10.1155/2020/8896322.
6. Гематология детского возраста. Под ред. Н.А. Алексеева. СПб.: Гиппократ, 1998. С. 468–469. [Hematology of childhood. Ed.: N.A. Alekseev. Saint-Petersburg: Hippocrates, 1998. Pp. 468–469. (In Russ.)].
7. 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.
8. Schwenn M.R., Blattner S.R., Lynch E. et al. HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9(1):133–8. DOI: 10.1200/JCO.1991.9.1.133.
9. Bowman W.P., Shuster J.J., Cook B. et al. Improved survival for children with B-cell

- acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1252–61. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.4.1252.
10. Patte C., Auperin A., Michon J. et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97(11):3370–9. DOI: 10.1182/blood.v97.11.3370.
 11. Patte C., Auperin A., Gerrard M. et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007;109(7):2773–80. DOI: 10.1182/blood-2006-07-036673.
 12. 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–Münster Group Trial NHL-BFM90. *Blood* 1999;94(10):3294–306.
 13. Tsurusawa M., Mori T., Kikuchi A. et al. Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(7):1215–21. DOI: 10.1002/pbc.24975.
 14. Magrath I., Adde M., Shad A. et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14(3):925–34. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.3.925.
 15. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 4-е изд. М.: Практическая медицина, 2018. 688 с. [Guidelines for chemotherapy of tumor diseases. Eds.: N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. 4th ed., Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2018. 688 p. (In Russ.)].
 16. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ, 2012. 684 с. [Pediatric oncology. National guidelines. Eds.: M.D. Aliev, V.G. Polyakov, G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. Moscow: RONC Publishing Group, 2012. 684 p. (In Russ.)].
 17. Goldman S., Smith L., Galardy P. et al. Rituximab with chemotherapy in children and adolescents with central nervous system and/or bone marrow-positive Burkitt lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group Report. *Br J Haematol* 2014;167(3):394–401. DOI: 10.1111/bjh.13040.
 18. Minard-Colin V., Aupérin A., Pillon M. et al. Rituximab for high-risk, mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children. *N Engl J Med* 2020;382(23):2207–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1915315.
 19. Frazer J.K., Li K.J., Galardy P.J. et al. Excellent outcomes in children and adolescents with CNS(+) Burkitt lymphoma or other mature B-NHL using only intrathecal and systemic chemoimmunotherapy: results from FAB/LMB96 and COG ANHL01P1. *Br J Haematol* 2019;185(2):374–7. DOI: 10.1111/bjh.15520.
 20. Zhen Z., Zhu J., Wang J. et al. Rituximab is highly effective in children and adolescents with Burkitt lymphoma in risk groups R2 to R4. *Pediatr Hematol Oncol* 2020;73(6):489–99. DOI: 10.1080/08880018.2020.1759741.
 21. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М. и др. Отдаленная нефротоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(4):177–83. [Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Kulikov S.M. et al. Long-term nephrotoxicity of high-dose chemotherapy according to the modified NHL-BFM-90 program in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2016;61(4):177–83. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183.
 22. Шакирова И.Н. Лечение проявлений нейротоксичности цитостатиков. Материалы конгрессов и конференций. VI Российская онкологическая конференция. [Shakirova I.N. Treatment of cytostatics neurotoxicity. Proceedings of conferences and congresses. VI Russian Oncology Conference. (In Russ.)].
 23. Рощина Н.В. Комплексная оценка отдаленных последствий противоопухолевого лечения детей и подростков. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2016. [Roshchina N.V. Comprehensive assessment of long-term consequences of anticancer treatment in children and adolescents. Diss. ... candidate of medical sciences. Saint-Petersburg, 2016. (In Russ.)].
 24. Barmettler S., Ong M.S., Farmer J.R. et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open* 2018;1(7):e184169. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169.
 25. Colucci M., Carsetti R., Cascioli S. et al. B cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(6):1811–22. DOI: 10.1681/ASN.2015050523.
 26. Kridin K., Ahmed A.R. Post-rituximab immunoglobulin M (IgM) hypogammaglobulinemia. *Autoimmun Rev* 2020;19(3):102466. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102466.
 27. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. Современная онкология 2016;18(1):55–60. [Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2016;18(1):55–60. (In Russ.)].
 28. Цикл лекций по детской онкологии. Осложнения противоопухолевой терапии и вторичные опухоли. Том 2. СПб., 2001. С. 38. [Lectures on pediatric oncology. Complications of anticancer treatment and secondary tumors. Vol. 2. Saint-Petersburg, 2001. P. 38. (In Russ.)].
 29. Лимфомы у детей. Под ред. Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Практическая медицина, 2014. С. 161–163. [Lymphomas in children. Eds.: G.L. Mentkevich, S.A. Mayakova. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2014. Pp. 161–163. (In Russ.)].
 30. Spoto R., Meadows A.T., Chilcote R.R. et al. Comparison of long-term outcome of children and adolescents with disseminated non-lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma treated with COMP or daunomycin-COMP: a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 2001;37(5):432–41. DOI: 10.1002/mpo.1226.
 31. Anderson J.R., Wilson J.F., Jenkin D.T. et al. Childhood non-Hodgkin's lymphoma. The results of a randomized therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA2-L2). *N Engl J Med* 1983;308(10):559–65. DOI: 10.1056/NEJM198303103081003.
 32. Karadeniz C., Oguz A., Citak E.C. et al. Clinical characteristics and treatment results of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma patients in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(6):417–30. DOI:10.1080/08880010701450972.
 33. Смирнова Н.В., Мякова Н.В., Белогурова М.Б. и др. Лечение зрелоклеточных В-клеточных неходжкинских лимфом с использованием комбинированной иммунохимиотерапии: возможности оптимизации терапевтической стратегии. *Онкогематология* 2015;10(4):15–24. [Smirnova N.V., Myakova N.V., Belogurova M.B. et al. Treatment of B-cells non-Hodgkin lymphomas with combined immunochemotherapy: ability to treatment optimization. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2015;10(4):15–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-15-24.
 34. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия* 2020;99(4):35–42. [Valiev T.T. Burkitt's lymphoma in children: 30 years of therapy. *Pediatriya = Pediatrics* 2020;99(4):35–42. (In Russ.)].
 35. Schmitt A.M., Herbrand A.K., Fox C.P. et al. Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol* 2019;37(5):548–57. DOI: 10.1002/hon.2666.
 36. Новик А.В. Таргетная терапия при лимфопролиферативных заболеваниях.

- Практическая онкология 2010;11(3):131–42. [Novik A.V. Targeted therapy for lymphoproliferative diseases. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2010;11(3):131–42. (In Russ.)].
37. Wada-Shimosato Y., Ikeda J., Tsujimoto S.I. et al. Intraventricular rituximab in pediatric CD20-positive refractory primary central nervous system lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(7):571–3. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001291.
38. Freeman C.L., Sehn L.H. A tale of two antibodies: obinutuzumab *versus* rituximab. *Br J Haematol* 2018;182(1):29–45. DOI: 10.1111/bjh.1523219.
39. Chu Y., Awasthi A., Lee S. et al. Obinutuzumab (GA101) *vs.* rituximab significantly enhances cell death, antibody-dependent cytotoxicity and improves overall survival against CD20+ primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) in a xenograft NOD-scid IL2R γ null (NSG) mouse model: a potential targeted agent in the treatment of PMBL. *Oncotarget* 2020;11(32):3035–47. DOI: 10.18632/oncotarget.27691.
40. Awasthi A., Ayello J., van de Ven C. et al. Obinutuzumab (GA101) compared to rituximab significantly enhances cell death and antibody-dependent cytotoxicity and improves overall survival against CD20(+) rituximab-sensitive/-resistant Burkitt lymphoma (BL) and precursor B-acute lymphoblastic leukaemia (pre-B-ALL): potential targeted therapy in patients with poor risk CD20(+) BL and pre-B-ALL. *Br J Haematol* 2015;171(5):763–75. DOI: 10.1111/bjh.13764.
41. Szegedi I., Gáspár I., Gyurina K. et al. [Recent advances in pediatric non-Hodgkin lymphoma. Report on a retrospective single-center cohort and review of the literature]. *Magy Onkol* 2018; 62(4):204–13.
42. Furman R.R., Coleman M., Leonard J.P. Epratuzumab in non-Hodgkin's lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5(4):283–8. DOI: 10.1007/s11864-004-0019-1.
43. Stein R., Qu Z., Chen S. et al. Characterization of a new humanized anti-CD20 monoclonal antibody, IMMU-106, and Its use in combination with the humanized anti-CD22 antibody, epratuzumab, for the therapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(8):2868–78. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0493.

Вклад авторов

Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна, написание статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

Yu.S. Korkina, T.T. Valiev: concept and design development, article writing, review of publications on the article topic, data collection and analysis, scientific article editing, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.С. Коркина / Yu.S. Korkina: <https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 12.02.2021. **Принята к публикации:** 13.04.2021.

Article submitted: 12.02.2021. **Accepted for publication:** 13.04.2021.