

© Коллектив авторов, 2011

Е.В. Самочатова<sup>1,2</sup>, Л.Н. Шелихова<sup>1,2</sup>, Н.В. Мякова<sup>1,2</sup>, Д.В. Литвинов<sup>1</sup>,  
М.Б. Белогурова<sup>3</sup>, Л.Г. Фечина<sup>4</sup>, А.В. Шамаргина<sup>5</sup>, Е.В. Башарова<sup>6</sup>,  
О.В. Рыскаль<sup>7</sup>, Е.В. Инюшкина<sup>8</sup>, Д.М. Коновалов<sup>1</sup>, В. Байгун<sup>2</sup>, А.Г. Талалаев<sup>9</sup>,  
А.А. Масчан<sup>1</sup>, А.Г. Румянцев<sup>1,9</sup>

## ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

<sup>1</sup>ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России;

<sup>2</sup>ФГУ Российская детская клиническая больница Минздравсоцразвития России, Москва;

<sup>3</sup>Городская клиническая больница № 31 С-Петербург; <sup>4</sup>Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург;

<sup>5</sup>Областная детская клиническая больница, г. Н. Новгород; <sup>6</sup>Областная детская клиническая больница, г. Челябинск;

<sup>7</sup>Краевая детская клиническая больница, г. Пермь; <sup>8</sup>Областной онкологический диспансер, г. Балашиха,  
Московская область; <sup>9</sup>ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва

В статье представлены результаты лечения 83 больных (дети и подростки 2–17 лет, медиана 8,76 лет) В-клеточными неходжкинскими лимфомами и острым В-клеточным лейкозом (В-НХЛ/В-ОЛ) по протоколу, включающему полихимиотерапию (ПХТ) и препарат антител против рецептора В-клеток CD20 – ритуксимаб (Мабтера, Хоффманн-Ла Рош). Протокол состоит из циторедуктивной фазы и 6 курсов ПХТ, аналогичных оригинальному протоколу В-NHL BFM90, за исключением 2 первых курсов, где доза метотрексата – одного из базовых цитостатических препаратов – снижена с 5 до 1 г/м<sup>2</sup>/24 ч. Ритуксимаб (Мабтера) в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно входит в состав первых 4 курсов ПХТ. Исследование проводилось с 2004 по 2010 гг., анализ результатов представлен на 1.03.11. На основании краткого описания принципов лечения зрелоклеточных В-НХЛ у детей обсуждаются особенности выполнения эффективной комбинированной иммунохимиотерапии. При умеренной токсичности протокол был выполнен в 100% случаев без развития тяжелых осложнений, за исключением случаев ранней летальности пациентов, поступивших в состоянии крайней тяжести (4 случая). Длительная ремиссия констатирована у 73 больных (89%). Авторы обсуждают тактику проведения такой терапии, особенности констатации ремиссии в случаях замедленного сокращения опухоли и возможность снижения интенсивности химиотерапии при использовании препаратов таргетного действия.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, дети и подростки, иммунохимиотерапия, зрелоклеточные В-НХЛ, ритуксимаб (Мабтера).

Authors analyze results of treatment of acute non-Hodgkin's B-cell lymphoma and acute B-cell leukemia (B-NCL/B-OL). 83 children and adolescents aged 2–17 years were treated according to protocol included polychemotherapy (PCT) and antibodies to B-cell receptor CD20 Rituximab (Mabthera, Hoffmann-La Roche). Protocol includes cell reduction phase and 6 courses of PCT, similar with original B-NCL DFM-90 protocol, excluding first courses where dose of Methotrexat – one of main important cytotoxic agent – is reduced from 5 to 1 mg/m<sup>2</sup>/24 h. Rituximab (Mabthera) in a dosage 375 mg/m<sup>2</sup> i/v was included in first 4 courses of PCT. In study was performed in 2004–2010, results were analyzed after 1.03.11. Authors describe main principles of pediatric mature-cell B-NCL treatment and discuss peculiarities of effective combined immunochemotherapy. Protocol with moderate toxicity was completed in 100% of cases without severe complications (excluding 4 cases of early fatal outcome in 4 patients hospitalized in critical state). Prolonged remission occurred in 73 patients (89%). Authors discuss tactics of this kind of therapy, peculiarities of remission state in cases of delayed tumor reduction and possibility to decrease chemotherapy intensity by usage of target preparations.

**Key words:** non-Hodgkin's lymphoma, children and adolescents, immunochemotherapy, mature-cell B-NCL, Rituximab (Mabthera).

### Контактная информация:

Самочатова Елена Владимировна – д.м.н., проф., зав. отделом гематологии и ТММ, ФНКЦ ДГОИ

Адрес: 117997 г. Москва, Ленинский пр-т, 117

Тел.: (495) 936-90-78, E-mail: Samochatova@niidg.ru

Статья поступила 10.05.11, принята к печати 30.05.11.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – редкая патология у детей и подростков, частота встречаемости составляет не более одного случая на 100 тыс. При несвоевременной диагностике и неверно выбранной и проводимой терапии все виды НХЛ в этом возрасте неизбежно имеют фатальное течение. Наиболее частые в этой группе НХЛ из дифференцированных В-клеток – лимфома/лейкоз Беркитта (ЛБ) и диффузные крупноклеточные (ДВККЛ) – самые быстрорастущие из всех опухолей (потенциальное время удвоения может составлять 12 ч) и всегда высоко злокачественные [1]. На всех этапах диагностики и лечения у врача нет возможности для «проб и ошибок», как нет времени для ожидания возможных их последствий, поскольку в случае развития рецидива В-НХЛ/-ОЛ (острый лейкоз) надежды на выздоровление больного практически нет. Это предъявляет высокие требования к педиатрическим клиникам, куда поступают для диагностики и терапии больные лимфомами на любом этапе лечения – от диагностического до реабилитационного [2].

К началу XXI века благодаря интенсивным исследованиям в области иммунологии и молекулярной генетики произошли кардинальные изменения в понимании патогенеза многих злокачественных опухолей, что нашло свое отражение в лечебной практике. Были открыты генетические аномалии, которые лежат в основе развития целого ряда опухолей. Изменились программы лечения многих злокачественных новообразований, имевшие целью не только повысить эффективность, но и снизить токсичность протоколов. Это позволило включить в число приоритетных задач противоопухолевой терапии сохранение качества жизни излеченных пациентов. Фундаментальные открытия молекулярной генетики стали основой разработки и внедрения методов лечения со специфическими механизмами патогенетического действия. Эти изменения самым серьезным образом затронули теоретические и практические основы лечения лимфопролиферативных заболеваний, включая НХЛ [3].

К особенностям НХЛ у детей и подростков следует отнести раннюю генерализацию процесса с вовлечением костного мозга и ЦНС и частоту экстранодальных локализаций. Клинические проявления обусловлены локализацией, величиной и распространенностью опухоли. НХЛ у детей часто ассоциированы с развитием неотложных состояний: синдром «острого живота», вызванного кишечным кровотечением, инвагинацией, перфорацией кишки; синдром сдавления верхней полостью вены и нарушения функции дыхания; синдром «острого лизиса опухоли (СОЛ)» с тяжелыми метаболическими расстройствами и развитием острой почечной недостаточности (ОПН) [4]. При локализации в эпидуральном пространстве ведущими являются неврологические симптомы,

парезы и параличи, выраженный болевой синдром.

35–40% НХЛ (преимущественно из зрелых В-клеток) у детей инициально локализуются в брюшной полости: в мезентериальных и других группах внутрибрюшных лимфоузлов, аппендиксе, кишечнике, желудке, печени. Симптомокомплекс в таких случаях включает боли в животе, тошноту и рвоту, запоры или поносы, кишечное кровотечение, обструкцию желчевыводящих путей, гепатоспленомегалию, наличие пальпируемой опухоли в брюшной полости; часто развивается кишечная непроходимость, перитонит, асцит. Симптомы прогрессируют очень быстро, нередко с явлениями ОПН. Локализация опухоли в грудной полости, характерная для лимфом из Т-клеток-предшественников, приводит к развитию синдрома верхней полостью вены с симптомами сдавления: навязчивый кашель без признаков воспаления, затруднение дыхания и глотания, головные боли, расширение вен и отек шеи, лица. В сочетании с плевральным выпотом симптомы дыхательной недостаточности усиливаются и быстро становятся жизнеугрожающими [5]. 10–15% НХЛ у детей локализуются в лимфоидных образованиях Вальдейерова кольца, с вовлечением слюнных желез, нередко опухоль прорастает в полость носа с распространением в параназальные синусы, основание черепа, орбиту со сдавлением и парезом зрительных и других черепно-мозговых нервов, прорастанием в вещество головного мозга. В процесс могут быть вовлечены региональные лимфоузлы – подчелюстные, тонзиллярные, шейные. Вовлечение в процесс костного мозга проявляется развитием цитопении с соответствующей симптоматикой.

Поражение ЦНС может сочетаться с любым описанным выше симптомокомплексом, включает инфильтрацию мозговых оболочек, черепно-мозговых нервов, внутричерепные и параспинальные опухоли или их комбинации, что проявляется соответствующими локализациями и распространенности опухоли симптомами: головной болью, нарушениями зрения и слуха, парезами и параличами, особенно при внутричерепной и эпидуральной локализации, судорогами, общемозговыми симптомами вплоть до комы [5, 6].

Несмотря на относительно редкую встречаемость НХЛ, они вносят существенный вклад в показатели детской летальности, так как при неверной и запоздавшей диагностике и лечении шансов на выздоровление этих больных нет. Срочная верификация диагноза, которая является условием своевременного начала адекватной терапии, основана на результатах комплекса обязательных исследований, включая, кроме подробного физикального осмотра, стандартных лабораторных методик, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости. К специальным

диагностическим методикам относится получение костного мозга (пункционная биопсия из гребня подвздошных костей) и спинно-мозговой жидкости. Обязательным для верификации диагноза являются получение субстрата опухоли (хирургическая биопсия) и исследование иммунофенотипа опухолевых клеток, что позволяет определить вариант НХЛ. Все исследования, направленные на определение локализации опухолевых образований и характера составляющих их клеток, должны проводиться в срочном режиме с использованием максимально информативных современных диагностических методов – лабораторных и визуализационных [7].

К концу 80-х годов прошлого века были разработаны основные принципы лечения различных видов НХЛ у детей, предложены курсы химиотерапии, а затем и эффективные программы лечения основных видов НХЛ, в результате применения которых была достигнута долгосрочная выживаемость до 50–70% больных в зависимости от варианта и стадии лимфомы. Были обозначены факторы риска неблагоприятного прогноза, патогенетические основы эффективности различных химиопрепаратов и их комбинаций. Масштабные клинические исследования доказали высокую эффективность программной полихимиотерапии (ПХТ) при очевидной лечебной второстепенности хирургической и отсутствии необходимости в лучевой терапии в педиатрической онкогематологии. Участие хирурга очень важно на диагностическом этапе (качественная биопсия) и в случае развития осложнений, требующих оперативного вмешательства (кишечная непроходимость, синдромы сдавления и др.).

Системная терапия В-клеточных НХЛ проводится короткими (5–7 дней) курсами ПХТ в интенсивном режиме с максимально короткими интервалами, особенно, двух индукционных. Общая продолжительность лечения составляет 1,5–4,5 мес в зависимости от инициальных клинико-лабораторных показателей, которые определяют группу прогностического риска, при строгом выполнении сопроводительных мероприятий. Все больные получают эндолюмбальные введения цитостатиков с целью химиопрофилактики и/или лечения поражения ЦНС [8]. При несоблюдении этих условий, попытках отказаться от кажущихся незначительными деталей сопроводительного лечения, «облегчить» сложный процесс терапии (например, заменить контроль локального эффекта с помощью КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) на УЗИ – частая ошибочная тактика, так же как и нарушение сроков проведения курсов ПХТ вследствие недостаточно четкой организации работы или в случаях излишней хирургической активности) не только не уменьшают токсичность, но неизменно приводят к ухудшению результатов лечения.

Адекватное выполнение интенсивных протоколов ПХТ в полном объеме оказалось возможным только в многофункциональных хорошо оборудованных специализированных педиатрических стационарах.

В решении задачи получить максимальный эффект при использовании программной высокодозной цитостатической терапии НХЛ существуют два взаимосвязанных препятствия – необходимость срочного начала и выполнения в интенсивном режиме чреватой токсическими осложнениями противоопухолевой терапии и невозможность уменьшить ее токсичность за счет «смягчения» интенсивности без потери эффективности. Особенно ярко это проявилось в тактике лечения НХЛ из зрелых В-клеток. Повторить успех отдельных специализированных клиник высокого уровня в лечении В-НХЛ у детей и подростков при переносе этой технологии в стандартную практику, как правило, оказывается невозможно. Показатели выживаемости детей и подростков с III–IV стадиями зрелоклеточных В-НХЛ и В-ОЛ в большинстве клиник России не достигли высоких результатов, 6-летняя бессобытийная выживаемость (EFS) составила 0,64–0,69 [9].

Поиск других терапевтических возможностей ведется давно, однако реальный практический успех получен пока только в отношении НХЛ из зрелых В-клеток, когда была успешно осуществлена идея создания антител (АТ) против антигена (АГ) CD20, присутствующего на подавляющем большинстве клеток этих опухолей. АГ CD20 – идеальная мишень для моноклональных АТ (MAb), так как имеется только на этих клетках, не интернализуется после связывания с АТ и не циркулирует в плазме в виде свободного белка. АнтиCD20 MAb – препарат ритуксимаб – осуществляет комплемент-зависимое и прямое цитотоксическое количественно и качественно прогнозируемое целенаправленное действие на зрелые В-клетки, не затрагивая В-клетки-предшественники и Ig-продуцирующие плазматические клетки. Это делает его истинно таргетным противоопухолевым препаратом, не обладающим органной и миелотоксичностью [10].

В результате внедрения ритуксимаба изменилась парадигма терапии В-НХЛ у взрослых больных, сначала фолликулярных, а затем и диффузных [11, 12]. Сочетание высокого цитостатического эффекта и низкой системной токсичности явилось основанием использовать препараты анти-CD20 АТ в комбинации со стандартной ПХТ в первой линии терапии детей и подростков, больных зрелоклеточными В-НХЛ при одновременном уменьшении интенсивности химиотерапевтической нагрузки для снижения токсичности. Такая идея заложена в протоколе лечения первичных зрелоклеточных В-НХЛ/-ОЛ у детей и подростков сотрудниками НИИ детской гематологии

Таблица 1

## Общая характеристика пациентов

Показатели	В-ОЛ	ЛБ	ДВККЛ
Всего больных, м/д	27 20/7 (3:1)	36 30/6 (5:1)	20 13/7 (2:1)
Возраст на момент диагноза, годы	от 2,3 до 17,1 (медиана 8,76)	от 2,8 до 16,9 (медиана 7,43)	от 3,8 до 16,6 (медиана 13,54)
Поражение ЦНС	11	3	2
Вовлечение костного мозга (<25% опухолевых клеток)	–	5	6

(сейчас ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии). В протокол германо-австрийской группы ВFM NHL90, который много лет применяют педиатрические отечественные клиники гематологии/онкологии, был введен ритуксимаб (Mabthera, Hoffmann-La Roche) при одновременном снижении интенсивности ПХТ – протокол В-НХЛ 2004маб [13]. Такая комбинированная иммунохимиотерапия злокачественных агрессивных лимфом с применением специфически направленных АТ была впервые в международной практике использована в терапии больных В-НХЛ возрастной группы до 18 лет в рамках многоцентрового проспективного исследования [14].

Основной целью создания такого протокола было получить возможность эффективно лечить детей и подростков, больных зрелоклеточными В-НХЛ, в стационарах, приближенных к месту жительства, поскольку выполнение этой терапии не должно вызвать серьезных затруднений и привести к развитию тяжелых осложнений.

## Материалы и методы исследования

В протоколе В-НХЛ 2004маб [15] использован принцип терапии 5-дневными курсами интенсивной ПХТ, выполняемых в максимально сжатые сроки. Эффективность такого лечения была доказана в большой когорте пациентов в возрасте от 0 до 14 лет, что позволяет использовать эти данные в качестве группы сравнения (исторический контроль) [9]. В состав 4 первых курсов ПХТ (день – 1) были включены введения Мабтеры в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> длительной (6–8-часовой) инфузией. В двух первых курсах ПХТ доза метотрексата (МТХ), одного из базовых цитостатиков, снижена до 1 г/м<sup>2</sup> вместо 5 г/м<sup>2</sup> (рис. 1).

С 03.2004 по 01.2010 гг. в 6 специализированных отделениях педиатрических стационаров лечение по протоколу получили 83 больных (63 мальчика и 20 девочек) в возрасте от 2,3 до 17 лет. Условиями включения в исследование были верифицированный диагноз зрелоклеточных В-НХЛ III–IV стадии или ЛБ, наличие CD20-АГ ≥ чем на 50% клеток опухоли и возраст до 18 лет. Основные характеристики пациентов и варианты лим-

фом представлены в табл. 1. В группу вошли 27 больных зрелоклеточным В-лейкозом из клеток Беркитта (>25% опухолевых клеток в костном мозге); 36 больных ЛБ III–IV стадий; 20 больных ДВККЛ III–IV стадий. Можно отметить превалирование мальчиков, особенно среди больных ЛБ (табл. 1).

## Результаты и их обсуждение

При промежуточном анализе результатов протокола В-НХЛ 2004маб в 2006 г. было показано, что использование Мабтеры не сопровождается тяжелыми осложнениями, реакции на первое введение препарата развились у 1/3 пациентов, в основном в виде головной боли, повышения температуры тела до субфебрильных цифр, повышения АД, кожного зуда, иногда – затруднения дыхания. Инфузию прекращали при явлениях бронхоспазма, падения АД. Реакции на второе введение не было ни в одном случае, запланированные инфузии Мабтеры выполнены в полном объеме согласно протоколу у 100% больных [16].

Результаты терапии по протоколу представлены в табл. 2. Случаи ранней летальности (сепсис и постоперационные осложнения – 3 больных ЛБ в

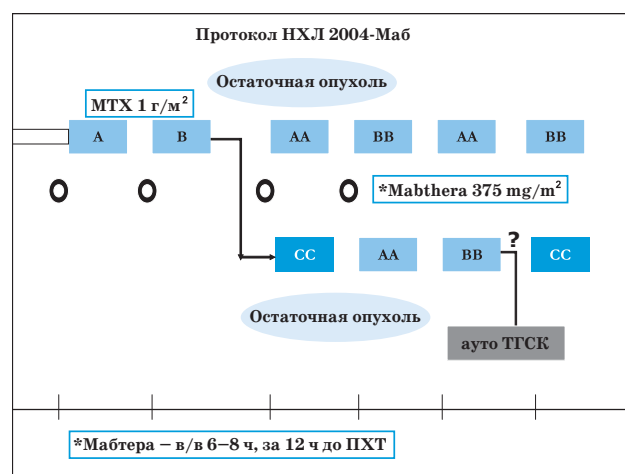


Рис. 1. Схема протокола В-НХЛ 2004 Маб.

А, В, АА, ВВ, СС – курсы химиотерапии; \*Mабтера – в/в 6–8 ч, за 12 ч до ПХТ.

Таблица 2

## Результаты терапии детей и подростков по протоколу В-НХЛ 2004маб

Результаты	В-НХЛ	В-ОЛ	ЛБ	ДВККЛ
Начали терапию	83	27	36	20
Смерть в индукции	4	3	1	0
Рефрактерность	2	0	2	0
Достижение ремиссии	77	24	33	20
Смерть в ремиссии	0	0	0	0
Рецидив	2	1	0	1
Вторая опухоль	2	0	2	0
Потерины из-под наблюдения	0	0	0	0
Живы в продолжительной полной ремиссии	73 (89%)	23 (85%)	31 (88%)	19 (95%)
Продолжительность ремиссии, мес	44,3 (от 8,2 до 77,8)	41,4 (от 8,2 до 74,5)	47,2 (от 11 до 77,1)	46,7 (от 9,8 до 77,8)

первые дни терапии и СОЛ + сепсис – один больной (ЛБ) были обусловлены поздним поступлением больных и недостаточно адекватной тактикой сопроводительной терапии на достационарном этапе. У 2 больных ЛБ констатировано рефрактерное течение болезни.

У 4 больных, поступивших на лечение в крайне тяжелом состоянии, цитостатическая терапия была редуцирована, в ряде случаев проводилась с отсрочкой для купирования осложнений (инфекционных и метаболических); в этот период больные получали монотерапию Мабтерой, как правило, не больше одного, редко двух введений с интервалом в 2 недели.

77 пациентов (92,8%) в разные сроки лечения достигли ремиссии, показатели общей и бессобытийной выживаемости составили  $0,89 \pm 0,04$  при медиане наблюдения после достижения ремиссии 44,2 мес (8,2 – 77,8 мес) (табл. 2, рис. 2).

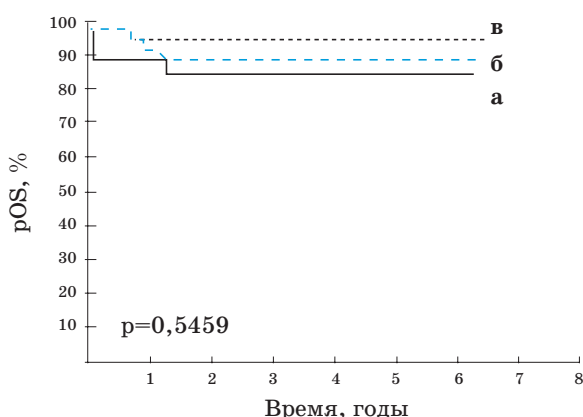


Рис. 2. Показатели общей выживаемости больных зрелоклеточными В-НХЛ.

а – В-ОЛ; n=27; 23 живы;  $85 \pm 7\%$ ; б – ЛБ; n=36; 32 живы;  $89 \pm 5\%$ ; в – ДВККЛ; n=20; 19 живы;  $95 \pm 5\%$ .

Таким образом, показана высокая эффективность комбинированного иммунохимиолечения зрелоклеточных В-НХЛ у детей и подростков: при длительном наблюдении полная ремиссия продолжается у 85–95% больных, медиана для всей группы составляет 89%. В процессе исследования получены ответы на ряд тактических вопросов, что позволило сформулировать положения, которые целесообразно использовать при применении ритуксимаба в сочетании с ХТ:

1) показана возможность проводить эффективное противоопухолевое лечение больным с III–IV стадиями зрелоклеточных В-НХЛ и В-ОЛ независимо от развившихся различных осложнений, в частности, при явлениях почечной недостаточности, комы различной этиологии, СОЛ;

2) несмотря на снижение дозы МТХ индукционная терапия оказывала быстрый противоопухолевый эффект у большинства больных;

3) у больных ЛБ наиболее сложным является начальный этап лечения, особенно в случаях позднего поступления с явлениями почечной недостаточности и инфекционными осложнениями. В таких случаях применение ритуксимаба позволило осуществить противоопухолевое лечение, выполнив временные параметры;

4) токсичность лечения не превышала I–II степени трансфузионных реакций (шкала ВОЗ) (беспокойство больного, головная боль, тошнота, повышение АД), наблюдалась у  $1/3$  больных и легко купировалась в результате стандартных мероприятий (остановка инфузии, глюкокортикоиды). У 12 больных по окончании лечения констатировано длительное снижение сывороточных иммуноглобулинов ниже возрастной нормы, потребовавшее заместительной терапии. Степень снижения иммуноглобулинов не коррелировала с количеством полученного препарата, так же как и время до восстановления этого показателя, которое произошло у всех больных, кроме трех,

которые длительно уже более 3 лет получают заместительную терапию.

Подводя итоги проведенного многоцентрового исследования по лечению В-НХЛ/В-ОЛ можно заключить, что его результатом стало улучшение эффективности лечения самой злокачественной опухоли детского возраста при снижении ее токсичности: EFS для всей группы детей и подростков с В-НХЛ составила 89% [16].

К сожалению, в лечении других вариантов лимфом у детей и подростков столь значимых успехов нет. Остаются ошибки в диагностике, неверное определение терапевтической тактики; недостаточная и не всегда правильная сопроводительная терапия – основные причины неудач.

Успех применения ритуксимаба способствовал интенсивному поиску идентификации и создания моноклональных АТ против других В- и Т-клеточных АГ, например, CD22 и CD23, CD2, CD4, CD25. АГ с меньшей специфичностью также интересны, включая CD52, HLA-DR, CD80. Моноклональные АТ могут быть конъюгированы с бактериальными или растительными токсинами (рицин, экзотоксин *Pseudomonas*). Исследуются также радиоизотопные конъюгаты и множество других соединений, где целью являются протеомы, протеинкиназы, гистон деацетилаза, регуляторы циклина 1 и другие составляющие опухолевых клеток; развиваются методы клеточной терапии.

### Заключение

Резистентность опухоли и токсичность ПХТ являются главными причинами неудач терапии агрессивных лимфом. Самым распространенным

методом преодоления резистентности химиочувствительных опухолей является эскалация интенсивности терапии. В отношении В-клеточных лимфом у детей и подростков такой возможности практически нет, поскольку используемые терапевтические протоколы высоко интенсивны как по количеству применяемых лекарств, так и в отношении их дозировок и тайминга терапии. Высокодозная миелоаблативная терапия с ауто-трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток до недавнего времени являлась единственным эффективным методом борьбы с рефрактерностью и ее своевременное применение позволяло значительно улучшить прогноз больных. Однако терапия чревата тяжелыми, подчас смертельными ранними осложнениями и значительными поздними нежелательными эффектами. Поэтому разработка и использование препаратов, которые позволили бы отказаться от опасной миелоаблативной терапии при агрессивных НХЛ является актуальной проблемой онкогематологии.

На основании полученных нами данных можно заключить, что использование ритуксимаба (Маб-теры) в лечении детей и подростков с В-клеточными НХЛ не сопровождается развитием тяжелой острой токсичности, а снижение сыровоточных иммуноглобулинов успешно корректируется заместительной терапией. Применение ритуксимаба позволяет снизить дозы химиопрепаратов в «блоках» стандартной ПХТ по крайней мере у больных более низкого риска. Идея о возможности дезэскалации доз химиопрепаратов при комбинированном применении ПХТ и ритуксимаба (Мабтеры) у детей с НХЛ достойна тестирования в рандомизированных исследованиях.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Iverson O, Iverson U, et al.* Cell kinetics in Burkitt's lymphoma. *Eur. J. Cancer.* 1974; 10: 1507–1512.
2. *Самочатова Е.В.* Неходжкинские лимфомы. В кн.: Гематология и онкология детского возраста: Практическое руководство по детским болезням. М.: Медпрактика, 2004; 4: 557–560.
3. *Поддубная И.В.* Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология: руководство для врачей. 2-е изд. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007: 747–748.
4. *Woessmann W, Schrappe M, Meyer U, et al.* Incidence of tumor lysis syndrom in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann. Hematol.* 2003; 82 (3): 160–165.
5. *Tsokos GC, Balow SE, Spiegel RJ, Magrath II.* Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics.* 1988; 83: 863–869.
6. *Margath I.* B-Cell Lymphoma/Burkitt Lymphoma. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 2007: 142–152.
7. *Беликова Л.Ю., Горбань Ж.И., Карачунский А.И. и др.* Неходжкинские лимфомы у детей: диагностика, клиника, лечение. Сер. Детская гематология/онкология. М.: Оптимум Пресс, 1994: 10–20.
8. *Patte C.* Current management of B-NHL in children and adolescents. *Hematology meeting reports.* 2009; 3 (issue 5): 8.
9. *Самочатова Е.В., Алейникова О.В., Беликова Л.Ю. и др.* Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Беларуси. *Гематология и трансфузиология.* 2001; 1: 1–10.
10. *Minard-Colin V, Horicawa M, et al.* Immune effector mechanisms of CD20 monoclonal antibodies. *Hematology meeting reports.* 2009; 3 (issue 5): 19.
11. *Pfreundschuh M, 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: A65.
12. *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.
13. *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. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2004; 3 (4): 54–59.
14. *Samochatova E, Myakova N, Shelekhova L, et al.* Preliminary results of treatment of pediatric advance-staged mature B-cell NHL/B-ALL with intensive chemotherapy +rituximab: effectiveness and toxicity. *Pediatric Blood and Cancer.* 2006; 46 (issue 7): 854–855.
15. *Reiter A, Schrappe M, Niemann 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 –3206.

16. Самочатова Е.В., Шелихова Л.Н., Белогурова М.Б. и др. Комбинированная химиоиммунотерапия больных НХЛ из зрелых В-клеток возрастной группы до 18 лет: результаты

многоцентрового исследования НХЛ 2004 м с применением ритуксимаба и модифицированного протокола В-НХЛ БФМ90. Онкогематология. 2009; 3: 4–14.