

Лимфома Беркитта

Лимфома Беркитта (ЛБ) – высоко агрессивная лимфома из иммунологически зрелых В-клеток с преимущественно экстранодальной локализацией.

Клинически выделяют 3 варианта ЛБ: эндемический, спорадический и иммунодефицит-ассоциированный.

Эндемический вариант ЛБ чаще всего встречается в странах экваториальной Африки и Папуа-Новой Гвинеи, в которых это заболевание составляет до 75% всех детских онкологических заболеваний. Заболевание ассоциировано с такими инфекционными агентами, как вирус Эпштейна-Барр (EBV) или малярийный плазмодий. В клинической картине часто наблюдается поражение лицевого скелета: верхней и нижней челюстей, орбиты, а также почек, яичек, яичников, слюнных, молочных желез и центральной нервной системы.

Спорадический вариант ЛБ – типичная ЛБ по морфологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам, возникающая вне эндемичной зоны.

Иммунодефицит-ассоциированный вариант ЛБ – ЛБ, возникающая на фоне иммунодефицитных состояний (у больных ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, у больных первичными иммунодефицитами). Чаще всего встречается у ВИЧ-инфицированных больных, причем на ранних этапах развития (до снижения CD4+ клеток). Болеют преимущественно мужчины. Частыми проявлениями заболевания являются лимфаденопатия, спленомегалия, вовлечение в опухолевый процесс костного мозга.

У детей ЛБ составляет около 30-50% всех лимфом. Соотношение мальчики: девочки 3-4:1, средний возраст 8 лет. У взрослых ЛБ встречается значительно реже, в 2% случаев всех лимфом. Болеют преимущественно молодые мужчины, соотношение мужчины: женщины - 3:1, средний возраст 25-30 лет.

Диагностика

Критерии установления диагноза

Диагностика ЛБ должна выполняться в соответствии с общими принципами диагностики лимфом. При наличии специфического асцита, плеврита, нейролейкемии, лейкоемического поражения костного мозга возможно установление диагноза на основании морфологического, иммунофенотипического (проточная цитометрия) и цитогенетического исследований опухолевых клеток биологических жидкостей без гистологического исследования. При поражении желудка, толстой кишки целесообразно выполнение малоинвазивных вмешательств: гастроскопии/колоноскопии с биопсией с последующим гистологическим, иммуногистохимическим исследованиями и цитогенетическим исследованием (FISH) на отпечатках опухоли.

Основные клинические характеристики

Клинические проявления ЛБ обусловлены локализацией и объемом опухоли. Практически всегда есть В-симптомы, чаще всего – быстро развивающаяся потеря массы тела (до 10 кг и более за месяц).

Для ЛБ характерна экстранодальная локализация опухоли. Наиболее часто поражаются органы брюшной полости: тонкая кишка (чаще ее терминальный отдел), брыжейка, а также желудок, толстая кишка, брюшина, печень, селезенка. Специфическое поражение костного мозга наблюдается в 25-35% случаев, центральной нервной системы - в 20-25% случаев. Типично вовлечение почек, яичников, яичек, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов (особенно в илеоцекальной области), реже – периферических лимфатических узлов.

В 10-15% случаев ЛБ отмечено вовлечение кольца Вальдейера, слюнных желез, верхней и нижней челюсти, орбиты. Средостение поражается редко.

Характерным симптомокомплексом при ЛБ является клиника «острого живота» в результате обструктивной кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации вследствие специфической инфильтрации желудка и/или кишечника. При физикальном осмотре у больного можно обнаружить увеличение живота за счет опухоли и асцита. Рост опухоли происходит стремительно, и в большинстве случаев к моменту госпитализации поражение органов брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом с вовлечением нескольких внутренних органов. Как правило, больные ЛБ поступают в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленном большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями. Нередко основной терапевтической проблемой у больных ЛБ на начальном этапе заболевания является прогрессирующая острая почечная недостаточность (ОПН). Наиболее частыми причинами ее развития являются специфическое поражение почек, синдром лизиса опухоли (СЛО) и нарушение уродинамики за счет сдавления мочеточников опухолевым конгломератом с развитием постренальной анурии.

Обследование

Яркие клинические особенности ЛБ позволяют предположить этот диагноз уже на основании внимательной оценки анамнеза, клинических проявлений, первоочередных стандартных лабораторных показателей и результатов простейших первоначальных диагностических мероприятий (УЗИ брюшной полости). Дальнейший диагностический процесс, получение и исследование материала должны проводиться в режиме оказания неотложной помощи, целью которой является верификация диагноза и срочное начало соответствующей адекватной терапии.

Кроме обследований, стандартно рекомендованных больным лимфомами, при ЛБ необходимо выполнить:

- люмбальную пункцию с цитологическим исследованием ликвора;

- при подозрении на поражение органов ЖКТ – фиброгастродуоденоскопию и/или колоноскопию с множественными биопсиями, при отсутствии видимых изменений слизистой – множественные слепые биопсии;
- при наличии асцита, плеврита - лапароцентез и/или плевральную пункцию с цитологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим исследованиями;
- у больных в тяжелом состоянии, а также в случае наличия признаков ОПН – анализ крови на кислотно-щелочное состояние;
- МРТ органов малого таза (при наличии поражения);
- МРТ головного и спинного мозга (при наличии нейролейкемии и/или неврологической симптоматики);
- консультацию оториноларинголога, офтальмолога, невропатолога, гинеколога, уролога, нефролога – при наличии показаний.
- детям с ЛБ, особенно если опухоль обнаружена в младшем возрасте или если есть признаки врожденного иммунодефицита или синдрома нестабильности хромосом, рекомендовано определение EBV-нагрузки (ПЦР в сыворотке), консультации иммунолога, генетика

При подозрении на рецидив заболевания необходимо гистологическое, иммуногистохимическое (обязательно) и цитогенетическое (желательно) подтверждение рецидива, а также определение распространенности опухолевого процесса (как при первичном обследовании). Обязательно выполнение костномозговых пункций (2-4 точки), трепанобиопсии и люмбальной пункции.

Стадирование

Для определения распространенности опухолевого процесса используется стадирование по S.B. Murphy (аналогично – St. Jude)

I стадия:

- одна локальная экстранодальная или нодальная, за исключением медиастинальной, абдоминальной или эпидуральной локализации

II стадия:

- одна экстранодальная опухоль с поражением региональных лимфоузлов
- две и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- первичная опухоль желудочно-кишечного тракта, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения мезентериальных лимфоузлов

- исключаются медиастинальные, абдоминальные и эпидуральные опухоли

IIR – резецированная опухоль (макроскопически полностью удалена)

IINR – не резецированная опухоль (макроскопически не полностью удалена)

III стадия:

- две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы
- две и более областей лимфоузлов по обе стороны диафрагмы
- все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные)
- все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные)
- все параспинальные и эпидуральные опухоли вне зависимости от других мест поражения

IV стадия:

- любая из перечисленных выше локализаций опухоли с инициальным поражением центральной нервной системы и/или костного мозга (бласты <25%) и/или мультифокальным поражением скелета

Лимфома/лейкоз Беркитта (Стадия IV-ОЛЛ по типу L3):

- в костном мозге >25% опухолевых клеток

Лечение

Определение стратегии лечения

ЛБ – самая быстро растущая из всех злокачественных новообразований и отличается высокой химиочувствительностью. У 80-90% больных удается получить длительные полные клинико-гематологические и цитогенетические ремиссии при проведении программ интенсивной высокодозной полихимиотерапии (ПХТ), однако терапия рецидивов остается нерешенной проблемой.

Показанием к началу специфической терапии является установленный диагноз ЛБ. Лечение должно быть начато в кратчайшие сроки и проводиться в режиме оказания неотложной медицинской помощи. Необходимо экстренное купирование имеющихся хирургических осложнений (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация), коррекция электролитных нарушений, купирование инфекционных осложнений, болевого синдрома. При наличии ОПН ПХТ должна быть начата на фоне ежедневных сеансов гемодиализа.

В настоящее время основным методом лечения ЛБ является короткая импульсная высокоинтенсивная ПХТ +/- ритуксимаб. При редко встречающихся локальных стадиях заболевания

количество курсов ПХТ редуцируется в соответствии с протоколами. К факторам плохого прогноза, требующим интенсификации терапии, относят: поражение костного мозга и центральной нервной системы, повышение ЛДГ >2 раза выше верхней границы нормального значения, поражение почек, костей (мультифокальные очаги), размер опухоли ≥ 10 см. Большинство больных ЛБ на момент начала лечения имеют генерализованные стадии заболевания и факторы плохого прогноза.

Основным правилом в терапии ЛБ является соблюдение принципа “интервал-дозы”, т. е. проведение курса в полных дозах с соблюдением межкурсового интервала. За исключением ситуаций развития жизнеугрожающих осложнений не рекомендуется прерывать начатый курс ПХТ. В исключительных случаях при наличии тяжелых инфекционных осложнений, с которыми не удалось справиться к окончанию межкурсового перерыва, возможно увеличение интервала между курсами.

Первая линия

В первой линии лечения рекомендовано применение интенсивных протоколов ПХТ. В разных странах предложены программы риск-адаптированной терапии ЛБ приблизительно одинаковой эффективности, основой которых являются протоколы, разработанные в педиатрической практике в 1980-1990 гг.

В настоящее время для лечения ЛБ могут быть рекомендованы следующие протоколы ПХТ: R-Hyper-CVAD, ЛБ-М-04+/-R, LMB 95, CODOX-M/IVAC+/-R, R-NHL-BFM 90/95, В-НХЛ 2004 маб. Пациентам старшей возрастной группы без поражения ЦНС (не кандидатам для интенсивной ПХТ) может быть проведено лечение по протоколу R-DA-EPOCH.

Терапия ЛБ у пациентов, инфицированных ВИЧ, проводится по аналогичным протоколам на фоне постоянного приема антиретровирусной терапии (АРТ). Также, особенно у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, могут использоваться программы R-DA-EPOCH, R-CDE, SC-EPOCH-RR. В связи с увеличением количества инфекционных осложнений и высоким риском смерти от них ритуксимаб не рекомендуется вводить ВИЧ-инфицированным пациентам при количестве CD4+ клеток менее 100/мкл.

Обязательна профилактика нейрорлейкемии путем интратекального введения 3 препаратов (цитарабин 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг, у детей – в возрастных дозировках) 1 раз в каждом курсе в течение всего периода терапии. Лечение нейрорлейкемии проводят в соответствии со стандартными правилами: люмбальные пункции с введением цитостатиков выполняют 3 раза в неделю до получения 3 нормальных анализов ликвора. Во время последующих блоков ПХТ (после санации ликвора) люмбальные пункции с интратекальным введением цитостатиков проводят дважды за курс. При наличии поражения ЦНС в младшем возрасте рекомендуется установка резервуара Оммая (более комфортно для пациента, не требуется анестезия). Интравентрикулярное введение препаратов проводится в первые 4 дня каждого цикла – доза метотрексата делится на 3 введения, цитарабин и преднизолон вводятся в полной дозе на 4 день.

Все пациенты с ЛБ нуждаются в установлении центрального венозного катетера.

При проведении первого курса терапии обязательны профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли: аллопуринол 10 мг/кг/сут внутрь + инфузионная терапия 3 л/м²/сут с защелачиванием раствором соды 40-80 ммоль/л под контролем диуреза, плановым назначением фуросемида и лабораторным контролем кислотно-основного состояния.

При применении высоких доз метотрексата обязателен контроль его элиминации (определение концентрации в сыворотке) и коррекция дозы лейковорина.

Лучевая терапия и поддерживающая терапия больным ЛБ не проводится.

Вторая линия

При наличии первично резистентной ЛБ (прогрессирование заболевания, ранний рецидив) эффективность терапии второй и последующих линий минимальна. Рецидивы ЛБ, как правило, развиваются в первые 6-9 мес. после завершения лечения, поздние рецидивы крайне редки. Большинство рецидивов ЛБ инкурабельны.

В качестве терапии второй линии возможно использование режима R-ICE (при эффективности показано проведение трех курсов), либо других курсов интенсивной иммунохимиотерапии, содержащей препараты, ранее не использовавшиеся у больного. В настоящее время описаны единичные случаи достижения второй ремиссии с последующей эффективной трансплантацией ауто/аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ауто/аллоТГСК). Высокодозная химиотерапия и ТГСК могут быть рекомендованы при достижении 2 ремиссии. В первой ремиссии ТГСК не показана, кроме случаев пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями (синдром Дункана, синдром Ниймеген).

При лечении рецидивов необходима профилактика нейрорлейкемии по той же программе, что и при лечении первичных больных.

Оценка результатов лечения

В процессе терапии перед каждым курсом необходимо оценить локальный и системный ответ на лечение. Выполнение КТ/МРТ показано после каждых 2 курсов терапии с акцентом на области инициального поражения. При вовлечении в дебюте заболевания костного мозга его исследование проводят после каждого курса до достижения гематологической ремиссии (обычно санация костного мозга происходит после первого курса). Контроль объемных образований требуется до достижения полной редукции, при сохранении остаточного образования необходима его биопсия и ПЭТ-исследование. При отсутствии данных за активный опухолевый процесс следует продолжать терапию по протоколу, при диагностике остаточной опухоли – решить вопрос об изменении терапии и проведении ТГСК. У детей решение об изменении тактики терапии должно приниматься после 4 курсов – при наличии остаточной активной (ПЭТ-позитивной или накапливающей контраст по КТ)

опухоли, желательно провести аферез гемопоэтических стволовых клеток, а после 5 курса, при наличии остаточной опухоли, решить вопрос о смене терапии на R-ICE и последующей аутоТГСК.

Динамическое наблюдение

Через месяц после окончания лечения для подтверждения состояния ремиссии необходимо полное клинико-лабораторное обследование, включающее КТ/МРТ зон исходного поражения, исследование костного мозга в случае его инициального поражения.

Содержание иммуноглобулинов крови необходимо исследовать регулярно до нормализации показателей, затем каждые полгода-год. При снижении сывороточных иммуноглобулинов и наличии инфекционных заболеваний рекомендована консультация иммунолога и решение вопроса о плановой заместительной терапии препаратами человеческого иммуноглобулина.

Динамическое наблюдение проводится в первый год 1 раз в 3 месяца, во 2-3 годы – 2 раза в год, далее 1 раз в год до 5 лет или по клиническим показаниям. Необходимо выполнение клинического и биохимического анализов крови, КТ грудной, брюшной полостей и малого таза.

Схемы лекарственного лечения

Схемы 1 линии терапии неходжкинских лимфом

Монотерапия ритуксимабом

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

R-CHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5
Лечение возобновляется на 22 день

R-CVP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1

- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
Лечение возобновляется на 22 день

RB

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2
Лечение возобновляется на 22 день

R-miniCHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 25 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1 мг в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
Лечение возобновляется на 22 день

R-CEPP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 600 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Этопозид 70 мг/м² в/в, дни 1-3
- Прокарбазин 60 мг/м² внутрь, дни 1-10
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
Лечение возобновляется на 29 день

R-CEOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
Лечение возобновляется на 22 день

CMED

- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Метотрексат 300 мг/м² в/в, день 1
- Лейковорин 15 мг в/в, через 24 часа после введения метотрексата и далее каждые 6 часов, всего 12 введений
- Этопозид 400 мг/м² в/в, дни 1, 2
- Дексаметазон 20 мг/м² внутрь, дни 1-5

R-CHOEP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Доксорубицин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
Лечение возобновляется на 22 день

R-CNOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
Лечение возобновляется на 22 день

R-FC

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Циклофосфамид 250 мг/м² в/в кап., дни 1-3
Лечение возобновляется на 29 день

R-FND

- Ритуксимаб

- 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
 - Митоксантрон 10 мг/м² в/в кап., день 1
 - Дексаметазон 20 мг в/в кап., дни 1-5
- Лечение возобновляется на 29 день

R-FCM

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
 - Митоксантрон 10 мг/м² в/в кап., день 1
 - Циклофосфамид 150 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Лечение возобновляется на 29 день

R-BAC

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - Бендамустин 70 мг/м² в/в кап., дни 1, 2
 - Цитарабин 500 мг/м² в/в кап., дни 1, 2, 3
- Лечение возобновляется на 29 день

Ri-BVD

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1-2
 - Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11
 - Дексаметазон 40 мг в/в, день 2
- Лечение возобновляется на 29 день

VR-CAP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11

- Доксорубицин 50 мг/м² в/в кап. (короткая инфузия 20 мин), день 1
 - Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-5
- Лечение возобновляется на 22 день

R-МАСОР-В

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубицин 50 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид 350 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат 400 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Лейковорин
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 1, нед. 4, 8, 12
- Преднизолон 75 мг/сут. внутрь непрерывно 10 недель с постепенным снижением дозы в течение 11-12 недель или только недели 1, 3, 5, 7, 9, 11

DA-R-ЕРОСН

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0, все циклы курса
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0
- Этопозид 50 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубицин 10 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1-5
- Г-КСФ 300 мкг подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день

В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозид, доксорубицин и циклофосфана корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:

- нейтрофилы выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – увеличение доз на 25%
- Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1-2 измерениях, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – сохранение доз предыдущего курса
- Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$ при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ – редукция доз на 25%

Блоковые режимы лечения

CODOX-M/IVAC

- CODOX-M (циклы 1, 3)
 - Циклофосфамид 800 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1,5 мг/м² (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8
 - Доксорубицин 40 мг/м² в/в, день 1
 - Циклофосфамид 200 мг/м²/сут. в/в, дни 2-5
 - Цитарабин 70 мг интратекально, дни 1, 3
 - Метотрексат 300 мг/м² в/в в течение 1 часа, далее – 2700 мг/м² в/в в течение последующих 23 часов (у больных старше 65 лет – 100 мг/м² в/в в течение 1 часа, далее – 900 мг/м² в/в в течение последующих 23 часов), день 10
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 15
 - Лейковорин 15 мг внутрь через 24 часа после интратекального введения метотрексата
 - Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно до повышения уровня гранулоцитов > 1× 10⁹/л
- IVAC (циклы 2, 4)
 - Этопозид 60 мг/м² (на 500 мл физ. раствора или изотонического раствора глюкозы) в/в, дни 1-5
 - Ифосфамид 1,5 г/м² (у больных старше 65 лет – 1 г/м²) в/в, дни 1-5
 - Цитарабин 2 г/м² (у больных старше 65 лет – 1 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
 - Г-КСФ подкожно до повышения уровня гранулоцитов > 1× 10⁹/л

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов > 1× 10⁹/л и уровня тромбоцитов > 75× 10⁹/л без поддержки Г-КСФ

R-HyperCVAD/R-HMA

- Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD)
 - Циклофосфамид 300 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
 - Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 1-4, 11-14
 - Доксорубицин 50 мг/м² в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, день 4
 - Винкристин 2 мг в/в, дни 4, 11
- Циклы 2, 4, 6, 8 (HMA)
 - Метотрексат 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, день 1
 - Цитарабин 3 г/м² (у больных старше 60 лет – 1 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
 - Метилпреднизолон 50 мг в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), дни 1, 11 (циклы 1, 3) и дни 2, 8 (циклы 2, 4) – всего 8 введений
- Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 2
 - Цитарабин 100 мг интратекально, день 7

R-CHOP/R-DHAP

- Циклы 1, 3, 5, 7 (R-CHOP)
 - Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - Доксорубицин 50 мг/м² в/в кап., день 1
 - Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
 - Этопозид 75 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
 - Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Циклы 2, 4, 6, 8 (R-DHAP)
 - Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1
или
 - 1400 мг п/к, день 1
 - Цисплатин 100 мг/м² в/в постоянная инфузия за 24 часа (при почечной недостаточности цисплатин заменяется на оксалиплатин 120 мг/м² за 6 часов)
 - Цитарабин 2000 мг/м² 2 раза в день, день 2 (всего 2 введения)
 - Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

R-MaxiCHOP/R-HAD

- Циклы 1, 3, 5, (R-MaxiCHOP)
 - Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - Циклофосфамид 1200 мг/м² в/в, день 1
 - Доксорубицин 75 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 2 мг в/в, день 1
 - Преднизолон 100 мг в/в или внутрь, дни 1-5
- Циклы 2, 4, 6 (R-HAD)
 - Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1
или
 - 1400 мг п/к, день 1
 - Цитарабин 3000 мг/м² (у больных старше 60 лет – 2 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
 - Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6-8 курсов терапии

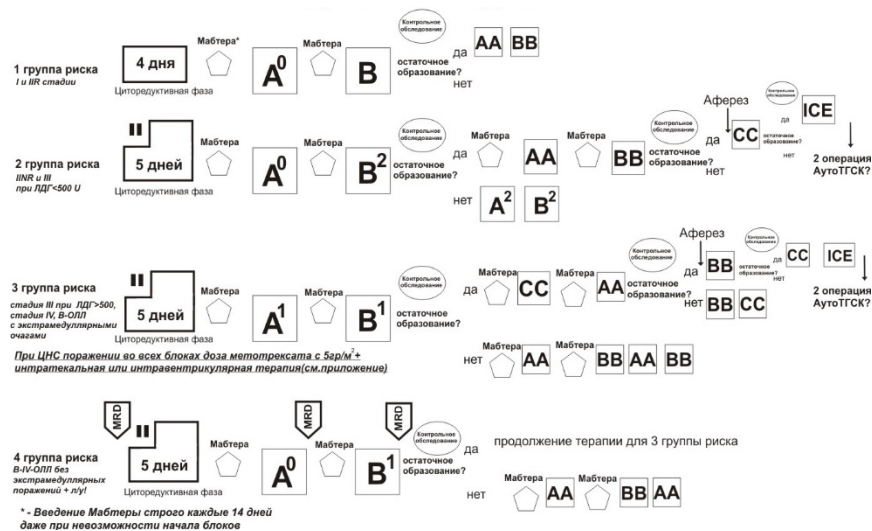
R-CHOP/R-HAD

- Циклы 1, 3, 5, 7 (R-CHOP)
 - Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - Доксорибуцин 50 мг/м² в/в кап., день 1
 - Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
 - Этопозид 75 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
 - Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5
- Циклы 2, 4, 6, 8 (R-HAD)
 - Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 или
 - 1400 мг п/к, день 1
 - Цитарабин 3000 мг/м² (при концентрации креатинина в сыворотке более 150 мкмоль/л и у больных старше 60 лет – 2000 мг/м²) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
 - Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови, проводится 6-8 курсов терапии

NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

- Схема лечения:



- Профаза

- Дексаметазон 5мг/м 1-2 дни, 10 мг/м 3-5 дни
- Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-2
- Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Блок A0/A1
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5

- Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
- Метотрексат 1000 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия) в блоке А1
- Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
- Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
- Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Блок В1/В2
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 1000 мг/м² или 2000 мг/м² в блоке В2, в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Доксорубин 25 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Блок АА
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 5 г/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Блок ВВ
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 5 г/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Доксорубин 25 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Блок СС
 - Дексаметазон 20 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Виндезин 3 мг/м² (не более 5 мг) в/в, день 1
 - Цитарабин 2 г/м² в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
 - Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 3-5
 - Метотрексат, Цитарабин, Преднизолон интратекально, день 1 в возрастных дозировках
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), день 0 каждого блока (в рамках протокола В-НХЛ 2004 маб. в 0 день первых четырех блоков и при необходимости в день 0 блока ICE)
- ICE

- Этопозид 150 мг/м² в/в кап., дни 3-5
- Ифосфамид 1800мг/м² в/в 1-часовая инфузия, день 1-5 + месна
- Карбоплатин 500 мг/м² в/в кап., день 1
- При наличии поражения ЦНС пациенты получают по 2 люмбальных пункции на блоке или интравентрикулярные введения в резервуар Оммаля

LMB

- Схема лечения:
 - Группа низкого риска
 - **COPAD – COPAD**
 - Группа промежуточного риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYM #1 – CYM #2 – m1**
 - Группа высокого риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYVE #1– CYVE #2– m1 – (ЛТ 24 Гр при поражении ЦНС) – m2 – m3 – m4**
- COP
 - Циклофосфамид 300 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-7
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 1 (в группе высокого риска – в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 1, 3, 5)
- COPADM
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1 (+ день 6 в COPADM #2)
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов, в группе высокого риска 8 г/м² в течение 4 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Доксорубин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Циклофосфамид 500 мг/м² (1000 мг/м² в COPADM #2) в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
 - Преднизолон 60 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, дни 2, 6 (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 2, 4, 6)
- COPAD
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, дни 1, 6
 - Доксорубин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Циклофосфамид 500 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
 - Преднизолон 60 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-6
- CYM
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Цитарабин 100 мг/м²/сут. непрерывная инфузия, дни 2-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 2

- Цитарабин 30 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 6
- CYVE
 - Цитарабин 50 мг/м² непрерывная 12-часовая инфузия (до высоких доз цитарабина, 20⁰⁰-8⁰⁰), дни 1-5
 - Цитарабин 3 г/м² в/в (в течение 3 часов, 8⁰⁰-11⁰⁰), дни 2-5
 - Этопозид 200 мг/м² в/в, дни 2-5 (14⁰⁰-16⁰⁰)
- m1
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов (в группе высокого риска 8 г/м² в течение 4 часов), день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Циклофосфамид 500 мг/м² в/в, дни 1, 2
 - Доксорубицин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-5
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг), день 2
- m3 - аналогичен m1, но без высоких доз метотрексата и интратекального введения химиопрепаратов
- m2, m4
 - Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 1-3
 - Цитарабин 100 мг/м²/сут. непрерывная 24-часовая инфузия, дни 1-5

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов > 1,5 × 10⁹/л и уровня тромбоцитов > 100 × 10⁹/л без поддержки Г-КСФ

Интервал между курсами поддерживающий терапии (m1-m4) – 28 дней

ЛБ-М-04

- Схема лечения: предфаза – А – С – А – С
- Предфаза
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5
- Блок А
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
 - Винкристин 2 мг в/в, день 1
 - Доксорубицин 50 мг/м² в/в, день 3
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5
- Блок С
 - Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
 - Винбластин 5 мг/м² в/в, день 1

- Цитарабин 2 г/м² в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
- Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 3-5
- Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5

Профилактику нейтролейкемии проводят в 1 день предфазы и в 1 день каждого блока в виде интратекального введения химиопрепаратов:

- Цитарабин 30 мг
- Метотрексат 15 мг
- Преднизолон 30 мг

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения) в 0 день каждого блока (всего 4 введения)

Схемы лечения рецидивов лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом у пациентов, кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид 2000 мг/м² в/в кап., дни 1-4
- Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в кап., дни 1, 5

GIDOX

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Оксалиплатин 130 мг/м² в/в кап., день 2
- Ифосфамид 2000 мг/м² в/в кап., день 1 (с уромитексаном)
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

DHAP

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап. 24-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин 2 г/м² в/в кап. 2 раза в день, день 2

ESHAP

- Этопозид 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4
- Метилпреднизолон 500 мг в/в кап., дни 1-5
- Цисплатин 25 мг/м²/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4
- Цитарабин 2000 мг/м² в/в кап., день 5

MINE

- Ифосфамид 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Месна 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3

- Этопозид 65 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 8 мг/м² в/в кап., день 1

IVAM

- Ифосфамид 1500 мг/м² в/в кап., дни 1-5
- Этопозид 150 мг/м² в/в кап., дни 1 -3
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Метотрексат 3000 мг/м² в/в кап., день 5

ICE

- Вепезид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид 5000 мг/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м² в/в кап., день 2

BeGEV

- Гемцитабин 800 мг/м² в/в кап., дни 1 и 4
- Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 2 и 3
- Преднизолон 100 мг в день, дни 1-4
- Г-КСФ подкожно в плановом порядке и независимо от количества лейкоцитов с 8 до 12 дня или до восстановления показателей лейкоцитов

Лечение возобновляется на 22-29 день

Всего 4 цикла

VBR

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
 - Бортезомиб 1,6 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22
 - Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2
- Лечение возобновляется на 29 день
- Всего 5 курсов

GEM-P

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15
 - Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 15
 - Метилпреднизолон 1000 мг в/в кап., дни 1-5
- Лечение возобновляется на 29 день

Схемы лечения рецидивов лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом у пациентов, не кандидатов для ВДХТ с аутоТГСК

GDP

- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 1
- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

GemOx

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 120 мг/м² в/в кап., день 1

ViGePP

- Винорельбин 25 мг/м² в/в, день 1, 8
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, 1-7
- Дексаметазон 60 мг/м² внутрь, дни 1-15

CEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м² внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30 мг/м² в/м, дни 1, 8, 21, 23

DEXA-BEAM

- Дексаметазон 24 мг внутрь, дни 1-10
- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 2
- Мелфалан 20 мг/м² в/в, день 3
- Этопозид 200 мг/м² в/в кап., дни 4-7
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 4-7

miniBEAM

- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в кап., дни 2-5
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 2-5
- Мелфалан 30 мг/м² в/в, день 6

BAEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, 1 день
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 1-5
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 3-5
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

РЕРС

- Преднизолон 20 мг внутрь
- Циклофосфамид 50 мг внутрь
- Этопозид 50 мг внутрь
- Прокарбазин 50 мг внутрь

Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты.

Библиография

1. Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н., и соавт. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(2):137-146
2. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small non-cleaved cell lymphoma and leukemia in adult. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. Blood. 1995;85:664-674
3. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adult and children with small noncleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. J Clin Oncol. 1996;14:925-934
4. Hoelther D, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1996;87:495-508
5. Thomas D, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 1999;17:2461-2470
6. Lopez JM, Hagemeister FB, McLaughlin P, et al. Small noncleaved cell lymphoma in adult: superior results for stage I-III disease. J Clin Oncol, 1990;8:615-622
7. 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;9:123-132
8. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. Improved survival rate in children with stage III-IV B-cell non-Hodgkin lymphoma and leukemia using multiagent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. J Clin Oncol. 1986;8:1219-1226
9. Patte C, Bernard A, Hartmann O, et al. High-dose metotrexate and continuous infusion Ara-C in childhood NHL. Pediatr Hematol Oncol. 1986;3:11-18
10. Schwenn M, Blattner S, Lynch E, Weinstein H. 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;9:133-138

11. Bowman W, Shuster 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;14:1252-1261
12. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Favorable outcome of B- cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. Blood. 1992; 90: 2471-2478.
13. 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):3294-3306
14. Самочатова Е. В., Островская А. В., Карачунский А.И. и др. Значение верификации варианта неходжкинских лимфом у детей для эффективности лечения по современным протоколам Гематол. и трансфузиол. 2000;6:9-14
15. 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. Гематол. Трансфузиол. 2001; 46(1): 3-10
16. Тюкалова Н. Р., Федорова А. С., Шумилова И. В., Румянцев А. Г. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Беларуси . Гематология и трансфузиология. 2002;3:58
17. Murphy S., Bowman W., Abromovitch M. et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B-cell (S Ig+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol. 1986;4:1732-1739
18. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al. Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin lymphoma. N Engl J Med. 1997;337:1259
19. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adult. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. Blood. 1995;85:664-674
20. Spreafico F, Massimino M, Luksch R, et al. Intensive, very short-term chemotherapy for advanced Burkitt's lymphoma in children. J Clin Oncol. 2002;20(12):2783-2788
21. Bernstein JJ, Coleman CN, Strickler JG, et al. Combined modality therapy for adult with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and Burkitt-like type). J Clin Oncol. 1986;4:847-858
22. Coiffier B, Bryon PA, French M, et al. Intensive chemotherapy in aggressive lymphomas: Updated results of LNH-80 protocol and prognostic factors affecting response and survival. Blood. 1987;70:1394
23. Finlay J, Trigg M, Link M, et al. Poor-risk non-lymphoblastic lymphoma of childhood: result of an intensive pilot study. Med Pediatr Oncol. 1989;17:29
24. Fenaux P, Lai JL, Miaux O, et al. Burkitt acute leukemia (L3 ALL) in adults: a report of 18 cases. Br J Haematol. 1989;71:371-376
25. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). Blood. 2008;12:2248-2260
26. 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;97:3370-3379.

27. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M. et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.*, 2013; 369(20):1915-25.
28. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol.*, 2011; 22(8): 1859-64.
29. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 2006; 106(7): 1569-80.
30. Lacasce A, Howard O, Lib S. et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma*, 2004; 45(4): 761-7.
31. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H. et al. Children's Oncology Group. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52(2): 177-81.