

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.12.2019
Принята к печати 06.03.2020

Контактная информация:

Абашидзе Залина Ахмедовна,
врач-гематолог боксированного отделения
гематологии/онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zalina.abashidze@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-84-89

Особенности течения рецидивов и рефрактерных форм Т-лимфобластной лимфомы у детей

З.А. Абашидзе, Ю.Ю. Дьяконова, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Лимфобластная лимфома (ЛБЛ) является быстро прогрессирующим злокачественным заболеванием из предшественников Т- и В-клеток. На долю лимфом из Т-клеток-предшественников (Т-ЛБЛ) приходится до 80% всех ЛБЛ. Несмотря на достаточно редкую встречаемость Т-ЛБЛ, рецидивирующее и рефрактерное течение данного заболевания представляет собой актуальную проблему. Программы терапии рецидивов и рефрактерных форм Т-ЛБЛ в настоящее время продолжают активно разрабатываться. Определяются роль и место таргетных препаратов в мультимодальной стратегии лечения рецидивов Т-ЛБЛ. Дальнейшие фундаментальные исследования направлены на преодоление лекарственной резистентности, изучение молекулярно-генетических механизмов, сигнальных путей опухолевой клетки, что позволит улучшить результаты лечения и выживаемость. В статье на примере клинического случая рассмотрены особенности течения рецидивов и рефрактерных форм Т-ЛБЛ у детей, а также возможные методы терапии. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: рецидив, Т-лимфобластная лимфома, сигнальные пути, выживаемость, прогноз, дети

Абашидзе З.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 84–89.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-84-89

Features of relapses and refractory forms of T-lymphoblastic lymphoma in children

Z.A. Abashidze, U.U. Dyakonova, N.V. Myakova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Lymphoblastic lymphoma (LBL) is a rapidly progressive, malignant disease from T and B progenitor cells. Lymphomas from T cell precursors (T-LBL) account for up to 80% of all LBLs. Despite the rather rare occurrence of T-LBL, the relapsing and refractory course of this disease is an actual problem. Programs for the treatment of relapses and refractory forms of T-LBL are currently being actively developing. The role and place of targeted drugs in the multimodal T-LBL relapse strategy is determined. Further fundamental research is aimed at overcoming drug resistance, studying the molecular genetic mechanisms, tumor cell signaling pathways, which will improve treatment outcomes and survival. Based on clinical case the authors will be considered information about the child, including photos, in the article.

Key words: relapse, T-lymphoblastic lymphoma, signaling pathways, survival, prognosis, children

Abashidze Z.A., et al. Features of relapses and refractory forms of T-lymphoblastic lymphoma in children. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 84–89.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-84-89

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой крайне гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. На долю лимфобластных лимфом (ЛБЛ) приходится 25–30% всех случаев НХЛ у детей [1]. У подростков 15–19 лет ЛБЛ встречаются в 14–16% случаев. Мальчики болеют чаще, чем девочки [2].

ЛБЛ – редкое, быстро прогрессирующее, высоко агрессивное злокачественное заболевание из Т- и В-клеток-предшественников. До 80% ЛБЛ представляют лимфомы из предшественников Т-клеток (Т-ЛБЛ). Показатель заболеваемости Т-ЛБЛ у детей младше 15 лет составляет 0–4 случая на 100 000 населения, что превышает показатель у подростков и молодых взрослых в 4 раза. Частота встречаемости рецидивов и рефрактерных форм Т-ЛБЛ составляет до 16% [3].

При использовании современных программ терапии результаты долгосрочной общей выживаемости достигают 85–90% [4]. Однако при возникновении рецидива заболевания отмечается крайне

неблагоприятный прогноз, общая выживаемость достигает лишь 30% [3].

В данной статье рассмотрены особенности течения рецидивов и рефрактерных форм Т-ЛБЛ у детей, а также возможные методы терапии на примере клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Пациент А., 2013 г. р., в начале февраля 2018 г. родители обратили внимание на нарастающую вялость и слабость ребенка, повышение температуры тела, появление сухого надсадного кашля и отека лица. Положительного ответа на проводимую симптоматическую и антибактериальную терапию не отмечалось.

Спустя месяц при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (ОГК) выявлено значи-

тельное расширение тени средостения, в связи с чем ребенок госпитализирован в отделение гематологии по месту жительства. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК и брюшной полости выявлены образование средостения со сдавлением сосудов и трахеи, гиперплазия внутригрудных лимфоузлов, а также лимфоузлов брюшной полости и забрюшинного пространства.

07.03.2018 ребенок в тяжелом состоянии, с наличием дыхательной недостаточности, синдрома верхней полой вены (ВПВ) доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Результаты проведенного обследования: в биохимическом анализе крови выявлено повышение лактатдегидрогеназы до 443 Ед/л, по данным МСКТ шеи, ОГК и органов брюшной полости: утолщение стенок гортани (инфильтрация(?), отек(?)), отек мягких тканей шеи, грудной стенки; объемное образование средостения (75 × 75 × 102 мм) с распространением в нижние отделы шеи, сдавлением ВПВ (рисунки 1); увеличение лимфоузлов шеи, аксиллярных областей, забрюшинного пространства живота, таза, брюшной полости, паховой области, начальные признаки интерстициального отека легких; минимальный правосторонний гидроторакс, гидроперикард, гепатомегалия; локальные расширения перипортальных пространств (вероятно, специфического генеза).

Миелограмма: содержание бластных клеток с морфологическими чертами лимфоидной линии дифференцировки составляет 6,8% в точке 1, 7,6% в точке 2, 4,8% в точке 3 и 7,2% в точке 4.

Иммунофенотипирование клеток костного мозга: иммунофенотип бластной популяции соответствует острому лимфобластному лейкозу (ОЛЛ), T2-вариант с коэкспрессией CD13, CD33, CD79a.

Таким образом, ребенку был установлен диагноз: Т-ЛБЛ с коэкспрессией CD13, CD33, CD79a с поражением средостения, лимфоузлов шеи, аксиллярных областей, забрюшинного пространства живота, таза, брюшной полости, паховой области, костного мозга, IV стадия.

Специфическая терапия по протоколу ЛБЛ-2014 начата 07.03.2018. Схематично проводимое специфическое лечение представлено на рисунке 2.

Проведена циторедуктивная фаза с дополнительным введением циклофосфана и цитозара (по 200 мг/м² в течение 2 дней) в целях купирования синдрома ВПВ; первая фаза протокола I: преднизолон 60 мг/м²/сут в/в, винкристин 1,5 мг/м²/сут в/в, даунорубицин 30 мг/м²/сут в/в, кидролаза 10 000 МЕ/м²/сут в/в, метотрексат 12 мг интратекально, терапию перенес удовлетворительно.

Рисунок 1

МСКТ: утолщение стенок гортани, отек мягких тканей шеи, грудной стенки; объемное образование средостения (75 × 75 × 102 мм) с распространением в нижние отделы шеи, сдавлением ВПВ

Figure 1

MSCT: thickening of the larynx, swelling of the soft tissues of the neck, chest; volumetric formation of the mediastinum (75 × 75 × 102 mm) which spreads to the lower parts of the neck, with compression of the vena cava superior



На 33-и сутки протокола I проведено контрольное обследование: по данным МСКТ ОГК отмечено сокращение опухоли на 80% (до 49 × 45 × 57 мм), минимальная остаточная болезнь (minimal residual disease, MRD) костного мозга составила 0,085% (метод иммунофенотипирования). Таким образом, была констатирована парциальная ремиссия.

После завершения второй фазы протокола I (ЛБЛ-2014): 6-меркаптопурин (6-МР) 60 мг/м²/сут внутрь, циклофосфан 1000 мг/м²/сут в/в, цитозар 75 мг/м²/сут в/в, по данным МСКТ ОГК отмечалось дальнейшее сокращение размеров опухоли (до 19 × 29 × 50 мм).

Учитывая удовлетворительный ответ на проводимую терапию, в соответствии с протоколом ЛБЛ-2014 08.06.2018 начат протокол М: 6-МР 25 мг/м²/сут внутрь, метотрексат 5000 мг/м² – 4 «удара», метотрексат 12 мг интратекально. После завершения протокола М в интервале между этапами терапии появилась клиника бронхиальной обструкции с затруднением дыхания, «лающим» кашлем, при пальпации определялись образования в области шеи, яремной ямки.

По данным контрольного обследования на МСКТ ОГК (от 13.08.2018) отмечена отрицательная динамика за счет увеличения размеров объемного образования (конгломерат вилочковой железы, лимфоузлов всех групп) в средних и верхних отделах средостения и в передних отделах шеи, с увеличением размеров до 72 × 65 × 114 мм, объем образования увеличился в 18 раз (с 15 мл до 280 мл). В области шеи образование смещает трахею вправо и кпереди, сужая просвет трахеи до 7 мм.

На основании полученных результатов у ребенка констатирован очень ранний рецидив основного заболевания с поражением средостения, верхних отделов шеи.

Учитывая жизнеугрожающее состояние, обусловленное обструкцией дыхательных путей в резуль-

Рисунок 2

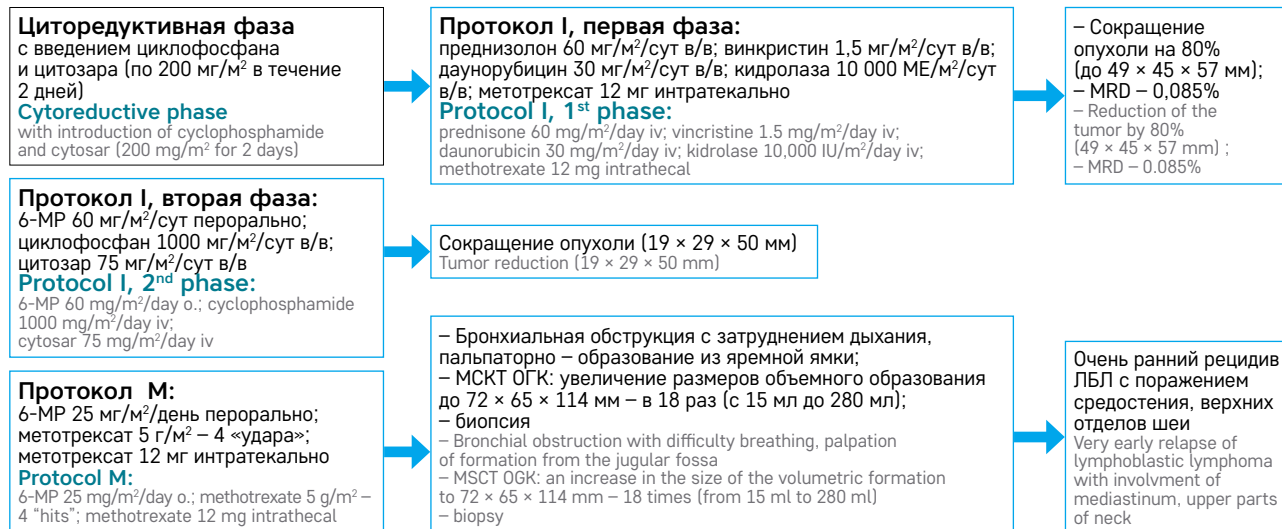
Схема проводимой терапии пациенту А. по протоколам ЛБЛ-2014 и ОЛП-РЕЦ-МБ 2016

Figure 2

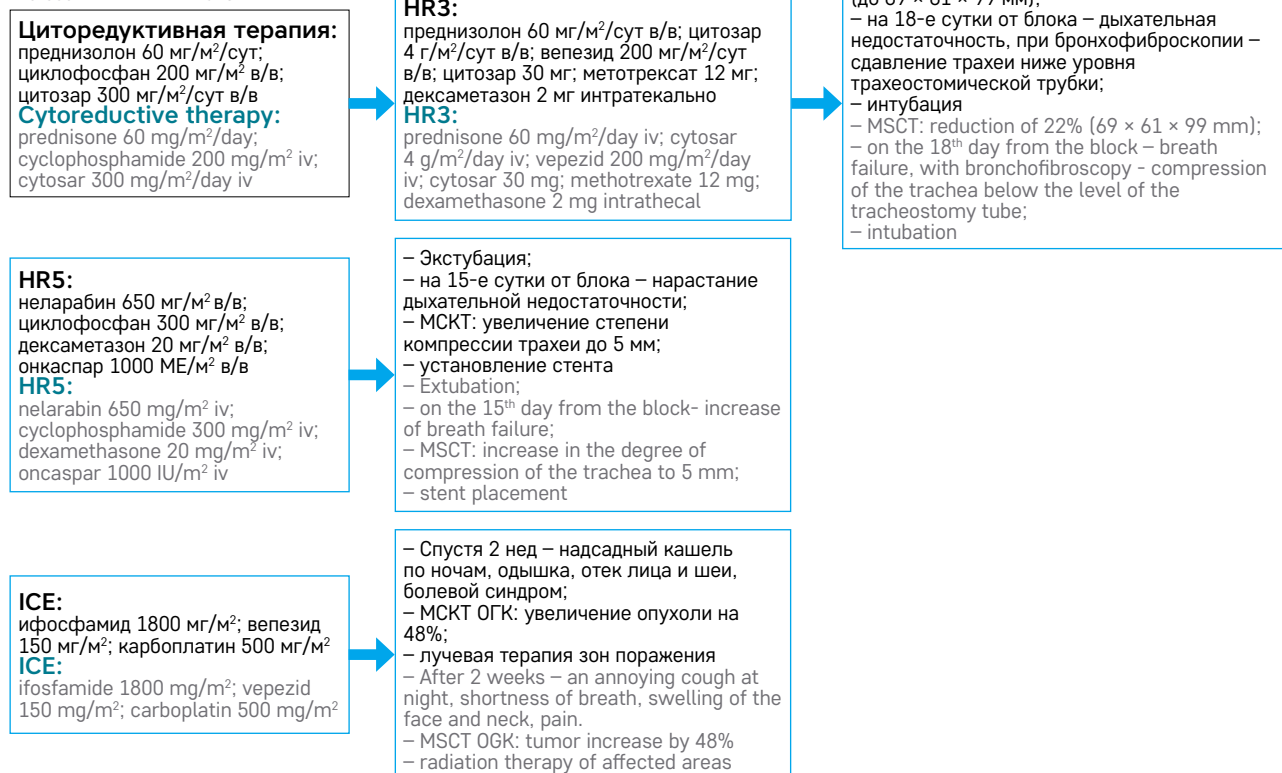
Schematic presentation treatment plan according protocols LBL-2014 and ALL-REZ-MB 2016

Протокол ЛБЛ-2014 6

Protocol LBL-2014

**Протокол ОЛП-РЕЦ-МБ 2016**

Protocol ALL-REZ-MB 2016



тате сдавления трахеи и бронхов опухолевой массой, прогрессивный рост опухоли, 13.08.2018 была начата циторедуктивная терапия – преднизолон 60 мг/м²/сут (рисунок 2). К терапии 15.08.2018 был добавлен циклофосфан 200 мг/м² в/в и 16.08.2018 – цитозар 300 мг/м²/сут в/в.

В целях верификации диагноза и проведения цитогенетического исследования 17.08.2018 была выполнена биопсия образования, которая позволила подтвердить Т-ЛБЛ. Учитывая дыхательные расстрой-

ства и высокий риск развития асфиксии, ребенку установлена трахеостома.

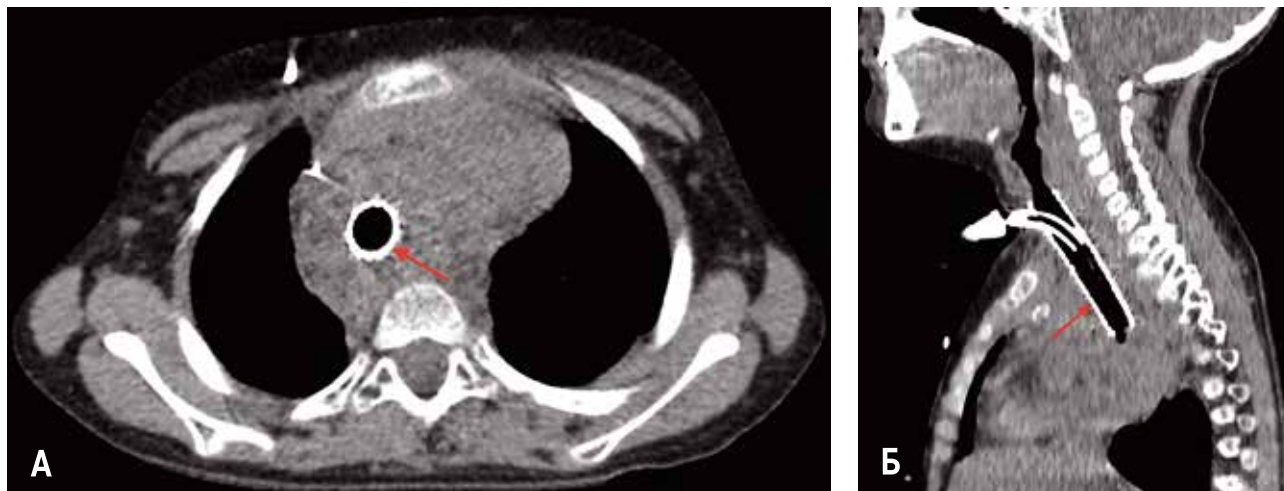
Следующим этапом ребенку решено провести блок с высокодозным цитозаром – HR3 (с 18.08.2018 по 23.08.2018): преднизолон 60 мг/м²/сут в/в, цитозар 4000 мг/м²/сут в/в, вепезид 200 мг/м²/сут в/в, введение триплета: цитозар 30 мг, метотрексат 12 мг, дексаметазон 2 мг интратекально. По окончании блока терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения образования при осмотре и пальпа-

Рисунок 3

МСКТ: А – компрессия трахеи; Б – стент в нижней части трахеи

Figure 3

MSCT: A – compression of the trachea; Б – stent in the lower part of the trachea



торно, сокращения размеров опухоли по данным МСКТ на 22% (до 69 × 61 × 99 мм).

На 18-е сутки от блока HR3 (10.09.2018) у ребенка отмечено нарастание симптомов дыхательной недостаточности, при бронхофиброскопии обнаружено сдавление трахеи ниже уровня трахеостомической трубки. Ребенок был интубирован.

Следующим этапом было решено начать терапию 2-й линии и с 10.09.2018 начат блок HR5: неларабин 650 мг/м² в/в, циклофосфан 300 мг/м² в/в, дексаметазон 20 мг/м² в/в, онкаспар 1000 МЕ/м² в/в. Ребенок экстубирован 13.09.2018, возобновлено самостоятельное дыхание через трахеостому.

На 15-е сутки от начала блока HR3 у ребенка вновь наблюдается усиление дыхательной недостаточности: инспираторная одышка, ортопноэ, цианоз носогубного треугольника. По результатам МСКТ ОГК (от 24.09.2018) – увеличение степени компрессии трахеи до 5 мм (рисунок 3). Состояние ребенка крайне тяжелое, определен высокий риск развития асфиксии за счет нарастающего сдавления трахеобронхиального дерева ниже уровня стояния трахеостомы, в нижней части трахеи установлен стент.

В целях сокращения размеров опухоли с 24.09.2018 по 28.09.2018 проведен блок ICE: ифосфамид 1800 мг/м², вепезид 150 мг/м², карбоплатин 500 мг/м².

На фоне терапии достигнута стабилизация состояния, купированы проявления дыхательной недостаточности. Однако спустя 2 нед состояние вновь ухудшилось, появились надсадный кашель по ночам, отек лица и шеи, болевой синдром, отмечено нарастание одышки. По данным МСКТ (от 05.10.2018) – увеличение размеров опухоли на 48%. С 10.10.2018 с паллиативной целью инициирована лучевая терапия зон поражения, однако отмечалась дальнейшая

отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности, усугубления синдрома ВПВ. Ребенок 12.10.2018 был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии на ИВЛ.

На следующие сутки отмечено развитие фатальных нарушений ритма сердца (фибрилляции желудочков), неэффективность комплекса реанимационных мероприятий, констатирована биологическая смерть пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе многочисленных дискуссий эксперты Всемирной организации здравоохранения пришли к мнению, что термин «лимфобластная лимфома» применяется в случаях, когда процесс ограничен экстрамедуллярными массами при отсутствии или минимальном поражении костного мозга и периферической крови. При преобладающем процессе в костном мозге (присутствие в пунктате более 20% бластных клеток) следует употреблять термин «острый лимфобластный лейкоз» [5].

В отличие от ОЛЛ для Т-ЛБЛ не сформированы строгие и единые прогностические факторы. По мнению некоторых авторов, лучший прогноз отмечается у детей младше 10 лет. Предикторами плохого прогноза являются III и IV стадии заболевания, а также поражение центральной нервной системы [3]. В то же время в работе R. Kobayashi и соавт. (2014) выживаемость пациентов с IV стадией оказалась даже выше, чем у детей с III стадией заболевания [6].

MRD и минимальная диссеминированная болезнь (minimal disseminated disease, MDD) также являются прогностическими факторами. В исследовании, проводимом Children's Oncology Group (COG), 2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов, уровень MDD которых составлял менее 1%,

достигла 91% в сравнении с 68% при MDD > 1% и 52% при MDD > 5% [7].

K. Michaux и соавт. опубликовали результаты сразу 2 мультицентровых исследований, выполненных с 1997 по 2008 г., охвативших 194 пациента, среди них 157 пациентов с Т-ЛБЛ. В этой группе больных у 23 пациентов отмечены рецидив или прогрессия заболевания: у 18 – с Т-ЛБЛ и у 5 – с ЛБЛ из предшественников В-клеток. Общая 8-летняя выживаемость составила 8,7% (умер 21 пациент из 23). Но главной находкой этого статистического анализа явилась выживаемость пациентов с рецидивом заболевания, развившимся в период интенсивной терапии, которая составила 0%. Средняя продолжительность от постановки диагноза до возникновения рецидива у детей с Т-ЛБЛ составила 9 мес. Терапия 2-й линии проведена 22 пациентам, однако ремиссия была достигнута только у 7 больных. У 10 из 22 пациентов проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), у 4 из них произошел 2-й рецидив [8].

В связи с необходимостью поиска патогенетической терапии крайне важно изучение молекулярных основ заболевания.

Активация гена *NOTCH1* играет важную роль в патогенезе Т-ЛБЛ. В норме *NOTCH1* способствует дифференцировке Т-клеточной линии. Активирующая мутация *NOTCH1* приводит к активации гамма-секретазы, под действием которой происходит протеолиз внутренней поверхности гена, вследствие чего образуется активный протеин ICN1, который характеризуется антиапоптотическим эффектом. Также известно о регуляции *NOTCH1* нуклеарного фактора κB (NF- κB), являющегося одним из способов защиты опухолевой клетки от запрограммированной клеточной гибели [4].

По данным литературы, наличие мутации *NOTCH1* ассоциировано с лучшим прогнозом у детей с Т-ЛБЛ [3, 4]. Анализ французского исследования EuroLB02, в которое были включены 54 пациента с Т-ЛБЛ, показал значительное повышение БСВ и общей выживаемости у пациентов, имеющих мутацию в гене *NOTCH1* (96% и 53% соответственно). Схожие показатели отмечаются и при наличии мутации *NOTCH1/FBXW7* [9]. Другое масштабное исследование, включающее 241 больного с Т-ЛБЛ, получающих терапию по протоколу BFM, также продемонстрировало, что наличие мутации *NOTCH1/FBXW7* ассоциировано с благоприятным прогнозом [10]. Напротив, мутации в гене *PTEN* и делеция *LOH6q* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [3]. В работе S.T. Balbach и соавт. (2015) представлены данные, позволяющие полагать, что мутация в гене *PTEN* имеет неблагоприятный прогностический профиль, однако одновременное выявление мутаций в генах *NOTCH1* и *PTEN* повышает вероятность благоприятного исхода [11].

Программы лечения ЛБЛ из клеток-предшественников аналогичны применяемым при ОЛЛ, и 5-летняя БСВ составляет 85–90% [3, 8]. Тем не менее большую проблему представляют случаи рецидивов и рефрактерного течения заболевания.

В отличие от протоколов терапии 1-й линии, программы лечения рецидивов и рефрактерных форм не разработаны. В исследовании, выполненном COG, было продемонстрировано, что 5-летняя общая выживаемость больных с рецидивом НХЛ составляет 30% при проведении программы терапии 2-й линии DECALL (дексаметазон, этопозид, цисплатин, цитарабин, L-аспарагиназа) [12].

Одним из методов, на который возлагались большие надежды в терапии рецидивов и рефрактерных форм НХЛ, является высокодозная полихимиотерапия с ТГСК. Но, как показал опыт применения данного метода, результаты оказались неудовлетворительными. В исследовании COG было показано, что 3-летняя выживаемость пациентов с НХЛ при проведении высокодозной химиотерапии (циклофосфомид, этопозид, кармустин) с последующей аутологичной ТГСК составила 34% [13]. Что касается применения аллогенной ТГСК, то заслуживает внимания исследование T. Gross и соавт. (2010), основанное на анализе 53 пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением ЛБЛ, перенесших ТГСК. БСВ после аллогенной ТГСК оказалась в 10 раз выше, чем после аутологичной ТГСК [14].

В целях возможного повышения эффективности терапии в программы лечения стали включаться новые цитостатические агенты. Одним из препаратов, обладающих повышенной цитотоксической активностью в отношении Т-клеток, стал неларабин (9- β -d-арабинофуранозилгуанин), который в результате деметилирования превращается в активный метаболит. Дальнейшая биотрансформация происходит с образованием Ага-GTP, который блокирует синтез ДНК, за счет чего реализуется программа клеточной гибели [15]. В ряде экспериментальных работ было показано, что Ага-GTP более активно накапливается в Т-клетках, чем в В-клетках. Применение неларабина при лечении рецидивов и рефрактерных форм Т-ЛБЛ позволило достичь полной ремиссии лишь в 13% случаев [16].

Еще одним препаратом, относящимся к группе аналогов нуклеотидов, является клофарабин, включение которого в программы терапии рецидивов и рефрактерных форм ЛБЛ проходит вторую фазу клинических исследований [17].

Мишенью для таргетного воздействия стал протеасомный комплекс в опухолевой клетке. Функции протеасомы заключаются в убиквитин-зависимой деградации белков, участвующих в процессах ангиогенеза, апоптоза, регуляции клеточного цикла. Ингибитор протеасом бортезомиб стал применяться в лечении рецидивов ОЛЛ и НХЛ у детей с 2010 г. Борте-

зомиб блокирует протеасомы и подавляет активность циклин-зависимых киназ блокированием NF- κ B [16, 18].

Наличие на клетках опухоли антигена CD52 позволяет рассматривать возможность использования моноклонального анти-CD52-антитела – алемтузумаба – в терапии Т-ЛБЛ [19].

В настоящее время вторую фазу клинических исследований проходят ингибиторы гамма-секретазы. Они ингибируют сигнальный путь *NOTCH1* путем нарушения активации энзима гамма-секретазы, принимающей участие в образовании активного протеина ICN1, обладающего антиапоптотическим действием [4, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достаточно редкую встречаемость Т-ЛБЛ, рецидивирующее и рефрактерное течение

данного заболевания представляет собой актуальную проблему. Особенности представленного случая являются быстрое развитие крупной крайне агрессивной опухоли средостения, приводящей к сдавлению трахеобронхиального дерева и асфиксии, хороший ответ на терапию 1-й линии, ранний рецидив и неэффективность последующей терапии с использованием блоков с неларабином, ICE.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Abashidze Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6314-2132>

Dyakonova U.U. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8725-7532>

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

- Burkhardt B., Reiter A., Landmann E., Lang P., Lassay L., Dickerhoff R., et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: A report from the Berlin-Frankfurt-Muenster group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (20): 3363–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. Федеральные клинические рекомендации. Детская гематология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
- Burkhardt B., Mueller S., Khanam T., Perkins S.L. Current status and future directions of T-lymphoblastic lymphoma in children and adolescents. *Br J Haematol* 2016; 173 (4): 545–59. DOI: 10.1111/bjh.14017
- El-Mallawany N.K., Frazer J.K., Van Vlierberghe P., Ferrando A. A., Perkins S., Lim M., et al. Pediatric T-and NK-cell lymphomas: New biologic insights and treatment strategies. *Blood Cancer J* 2012; 2(4): e65. DOI: 10.1038/bcj.2012.8
- T-lymphoblastic lymphoma. World Health Organization (WHO), 2017.
- Kobayashi R., Takimoto T., Nakazawa A., Fujita N., Akazai A., Yamato K., et al. Inferior outcomes of stage III T lymphoblastic lymphoma relative to stage IV lymphoma and T-acute lymphoblastic leukemia: long-term comparison of outcomes in the JACLS NHL T-98 and ALL T-97 protocols. *Int J Hematol* 2014; 99 (6): 743–9. DOI: 10.1007/s12185-014-1585-z
- Kobrinisky N.L., Sposto R., Shah N.R., Anderson J.R., De Laat C., Morse M., et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2390–6.
- Michaux K., Bergeron C., Gandemer V., Mechinaud F., Uyttebroeck A., Bertrand Y.; SFCE and the EORTC children leukemia group. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(7): 1214–21. DOI: 10.1002/pbc.25990
- Callens C., Baleyrier F., Lengline E., Ben Abdelali R., Petit A., Villarese P., et al. Clinical Impact of NOTCH1 and/or FBXW7 Mutations, FLASH Deletion, and TCR Status in Pediatric T-Cell Lymphoblastic Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(16): 1966–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7661
- Bonn B.R., Rohde M., Zimmermann M., Krieger D., Oschlies I., Niggli F., et al. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood* 2013; 121(16): 3153–60.
- Balbach S.T., Makarova O., Bonn B.R., Zimmermann M., Rohde M., Oschlies I., et al. Proposal of a genetic classifier for risk group stratification in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals differences from adult T-cell lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2016; 30 (4): 970–3. DOI: 10.1038/leu.2015.203.
- Kobrinisky N.L., Sposto R., Shah N.R., Anderson J.R., DeLaat C., Morse M., et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine, and l-asparaginase, maintenance chemotherapy, and transplantation: Children's Cancer Group Study CCG-5912. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2390–6.
- or relapsed lymphoma: results of Children's Oncology Group Study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(2): 249–58. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.07.002
- Gross T.G., Hale G.A., He W., Camitta B.M., Sanders J.E., Cairo M.S., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(2): 223–30. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.09.021.
- Dunsmore K.P., Devidas M., Linda S.B., Borowitz M.J., Winick N., Hunger S.P., et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(22): 2753–9. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.8724
- Валиев Т.Т. Клиническая характеристика и результаты терапии рецидивов/рефрактерных форм неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. *Онкогематология* 2018; 13(2): 21–31. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-21-31
- Cooper T.M., Razzouk B.I., Gerbing R., Alonzo T.A., Adlard K., Raetz E., et al. Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523): a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(7): 1141–7. DOI: 10.1002/pbc.24398
- Dick L.R., Fleming P.E. Building on bortezomib: second-generation proteasome inhibitors as anticancer therapy. *Drug Discov Today* 2010; 15 (5–6): 243–9. DOI: 10.1016/j.drudis.2010.01.008
- Schmidt E., Burkhardt B. Lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30(6): 484–508. DOI: 10.3109/08880018.2013.789574