

**НИИ Детской онкологии и гематологии
ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ**

Современная диагностика и лечение неходжкинских лимфом у детей

Т.Т.Валиев

Москва 2017

!! Инструкция переключения окон во время вебинара

пробный вебинар
пригласить на вебинар

Документ -

НИИ Детской онкологии и гематологии
ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ

для переключения между видео и презентацией
нажмите на квадратик в в верхнем углу

Современная диагностика и лечение
неходжкинских лимфом у детей

Т.Т.Валиев

переход в полноэкранный режим

Москва 2017

Участники 1/1

Ведущие вебинара

Гости

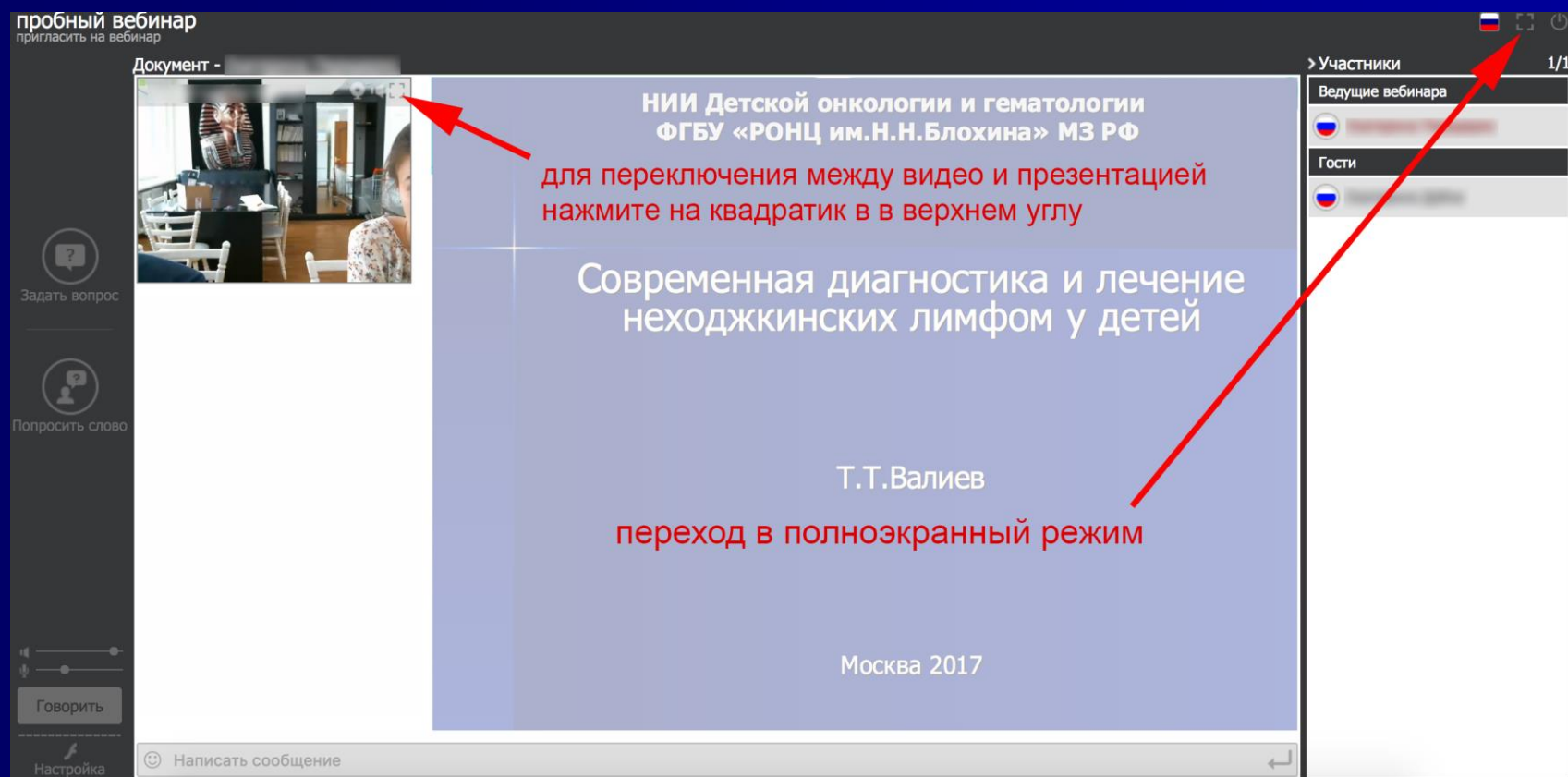
Задать вопрос

Попросить слово

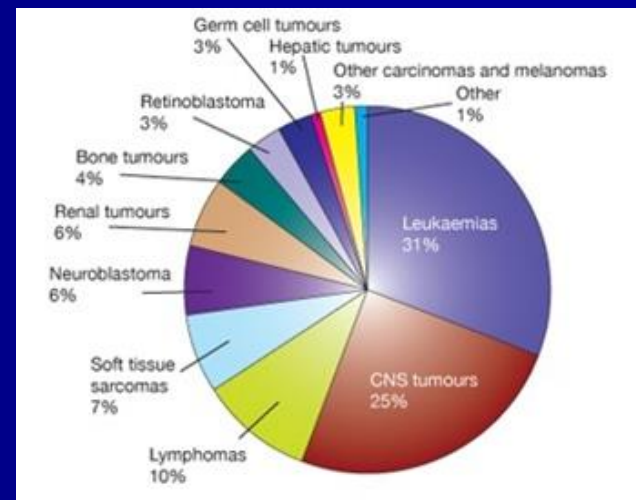
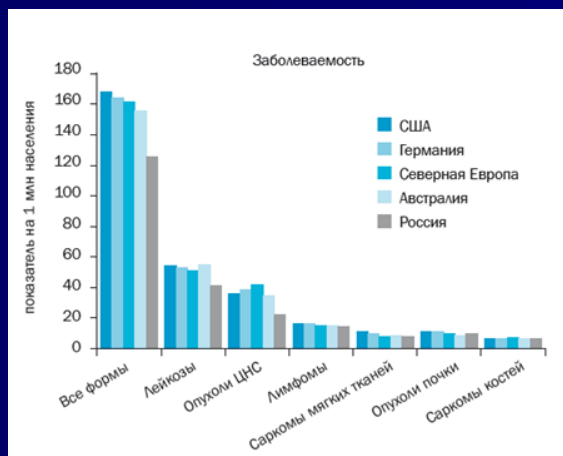
Говорить

Настройка

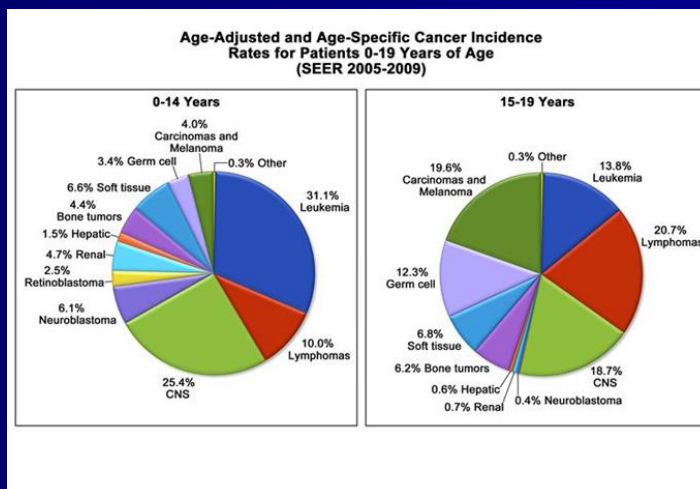
Написать сообщение

The image is a screenshot of a webinar application window. It features a central presentation area with a blue background and white text. On the left, there is a sidebar with icons for asking questions and requesting a word, along with a 'Говорить' (Speak) button and a 'Настройка' (Settings) icon. On the right, there is a list of participants. Two red arrows are overlaid on the image: one points to a small square icon in the top-left corner of the video feed area, and the other points to a small square icon in the top-right corner of the main presentation area. The text 'переход в полноэкранный режим' (switch to full-screen mode) is written in red near the second arrow.

Заболеваемость злокачественными опухолями детского населения в России и мире



Т.Х.Мень, В.Г.Поляков, М.Д.Алиев Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России/Онкопедиатрия. - №1. – 2014. – с.7-12



Children with Cancer UK News About childhood cancer
<http://www.childrenwithcancer.org.uk/News/childhoodcancer>

National Cancer Institute, USA
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/unusual-cancers-child...>

Классификация опухолей гемопозитической и лимфоидной тканей, встречающихся в детском возрасте ВОЗ (2008 г.)

Лимфомы из В-клеток

В-клеточные опухоли из клеток-предшественниц

- В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц

Зрелоклеточные В-клеточные опухоли

- Диффузная В-крупноклеточная лимфома
- Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома
- Лимфома Беркитта
- Фолликулярная лимфома детского возраста
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны детского возраста

Лимфомы из Т-клеток

Т-клеточные опухоли из клеток-предшественниц

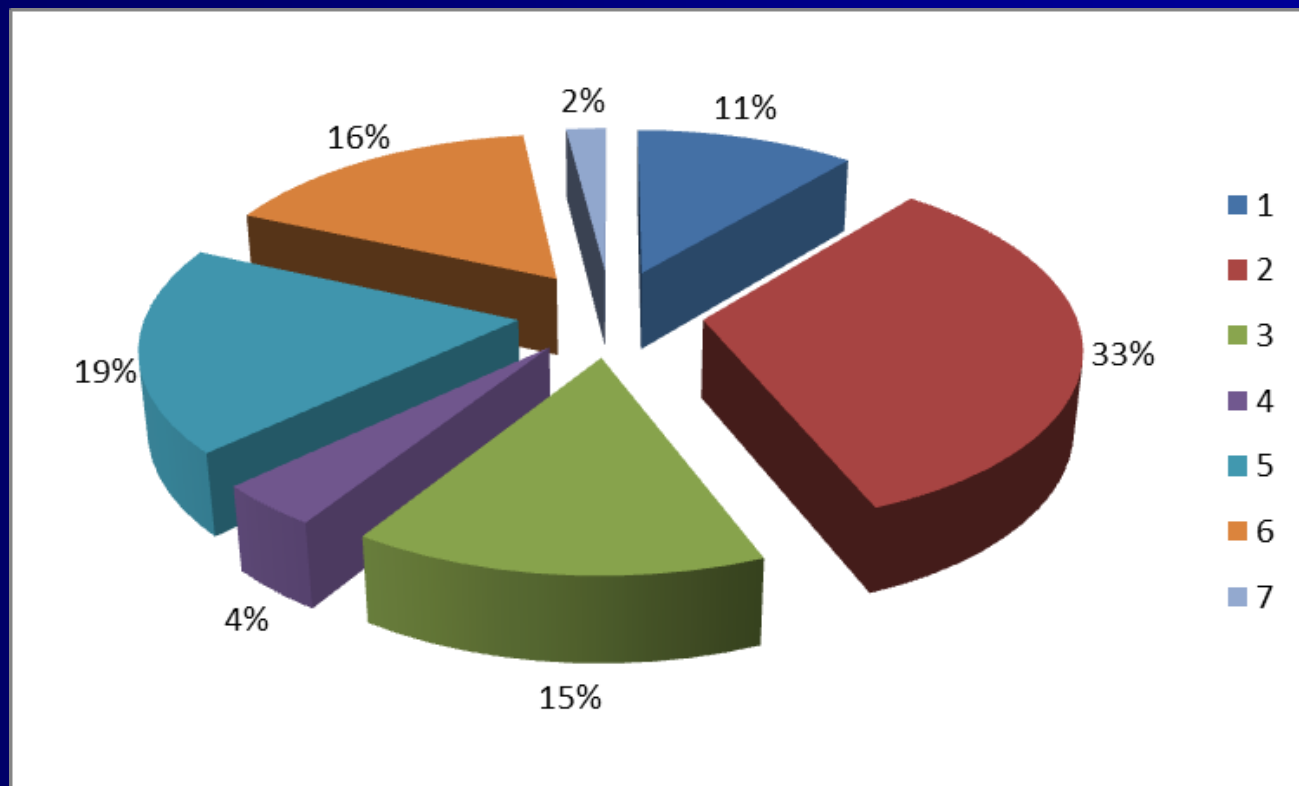
- Т-лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц

Зрелоклеточные Т/НК-клеточные опухоли

- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная
- Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная

Распределение детей с НХЛ согласно классификации ВОЗ 2008 г (n=252)

(1996-2017гг.)



Примечание: 1-В-ЛБЛ; 2-ЛБ; 3-ДВКЛ; 4-ПМВКЛ; 5-Т-ЛБЛ; 6-АККЛ;
7-редкие варианты НХЛ

Методы исследования

- Цитологическое исследование (n=233)
- Гистологическое исследование (n=171)
- Иммунофенотипирование (n=252)
 - Проточная цитометрия (n=57)
 - Иммунологическое исследование по свежемороженным (криостатным) срезам (флуоресцентный метод) (n=125)
 - ИГХ (n=70)
- Цитогенетическое исследование (n=50)

Методы исследования

- Р-графия органов грудной полости (n=252)
- РКТ (n=152)
- УЗИ (n=252)
- РИД (n=57)
- МРТ (n=12)
- ФЭГДС (n=23)
- Колоноскопия (n=14)
- Торако/Лапароскопия (n=39)

Спектр диагностических АТ, применяемых для установления варианта НХЛ

- Общелейкоцитарные маркеры: CD45
- Маркеры клеток-предшественников: CD34, TdT
- Т-клеточные маркеры: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8
- В-клеточные маркеры: CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD37
- Маркеры NK-клеток: CD56
- Гистиоцитарные маркеры: CD68, CD163
- Активационные маркеры: CD30, CD38
- Маркер пролиферативной активности: Ki-67
- Дополнительные: HLA-DR, BCL-2, BCL-6, IgM, cIg, ALK, TCL1, PAX5, MuM1, EMA

Цитогенетические aberrации

- Общее число хромосом (гипо/гипердиплоидность)
- Реаранжировки с вовлечением генов *BCL2/BCL6*
- Транслокация $t(8;14)(q24;q32)$, $t(8;22)(q24;q11)$, $t(2;8)(p11;q24)$
- Транслокации $t(12;21)(p13;q22)$, $t(11;14)(p13;q11)$
- Транслокации с вовлечением гена *ALK* $t(2;5)(p23;q35)$, $t(X;2)$
- Локус *JAK2*

Спектр цитогенетических аббераций при НХЛ у детей

Аномалия кариотипа	Число больных (n=50)		Вариант НХЛ
	абс.	%	
Транслокация t(8;14)(q24;q32)	26	52	ЛБ
Транслокация t(8;22)(q24;q11)	3	6	ЛБ
Транслокация t(2;8)(p11;q24)	1	2	ЛБ
Гипердиплоидный кариотип (более 50 хромосом)	2	4	В-ЛБЛ
Транслокация t(12;21)(p13;q22)	1	2	В-ЛБЛ
Транслокация t(11;14)(p13;q11)	2	4	Т-ЛБЛ
Транслокация t(2;5)(p23;q35)	10	20	АККЛ, ALK+
BCL2-/BCL6-	5	10	ДВКЛ

Группы риска В-НХЛ (BFM95)

- R 1 – опухоль полностью резецирована
- R 2 – нерезецированная опухоль, I, II стадии, (III стадия, если ЛДГ в сыворотке крови < 500 ЕД/л)
- R 3 – нерезецированная опухоль, III стадия, если ЛДГ в сыворотке крови $\geq 500 - < 1000$ ЕД/л, (IV стадия, если ЛДГ в сыворотке крови < 1000 ЕД/л, отсутствует поражение ЦНС)
- R 4 – нерезецированная опухоль, III, IV стадии, если ЛДГ в сыворотке крови ≥ 1000 ЕД/л, поражение ЦНС +/-.

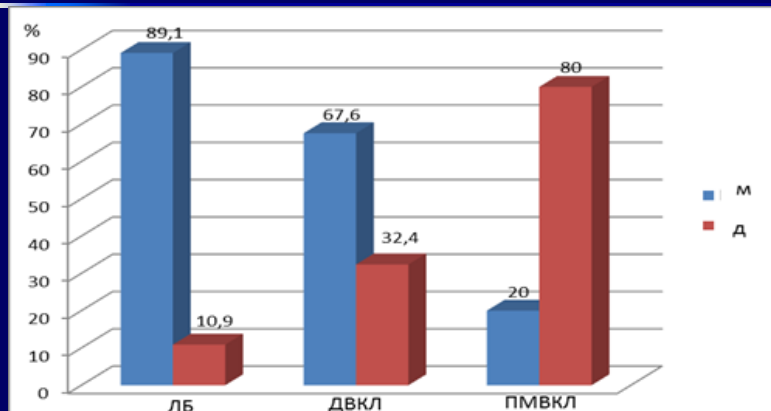
Группы риска лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц (BFM 90/02):

- ***I (стандартная) группа риска*** - I – II стадии.
- ***II (средняя) группа риска*** – III – IV стадии,
- ***III (высокая) группа риска*** – размеры остаточной опухоли более 30% от исходной массы, и/или более 5% бластов в костном мозге при его инициальном поражении, и/или сохранение бластов в спинно-мозговой жидкости на 33 день лечения

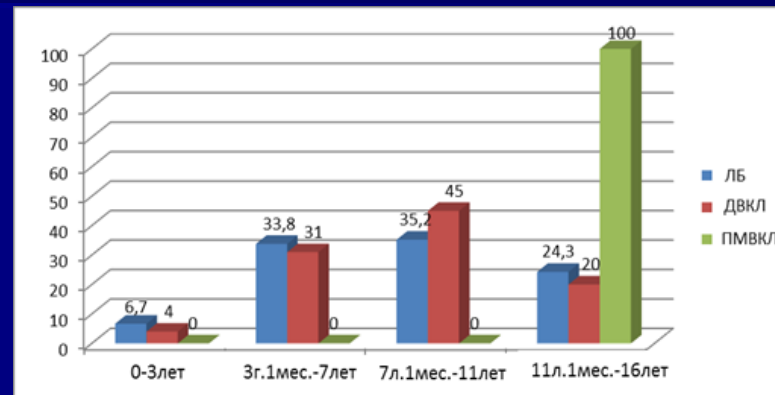
Группы риска анапластической крупноклеточной лимфомы (ВFM95)

- ***I группа риска*** — больные с полностью удаленной хирургическим путем опухолью: I и II стадии, без факторов риска.
- ***II группа риска*** — больные с нерадикально удаленной или неудаленной опухолью: I, II и III стадии, без факторов риска.
- ***III группа риска*** — больные с IV стадией; наличие факторов риска независимо от стадии — множественное поражение костей, кожи, легких, АККЛ как вторая опухоль.

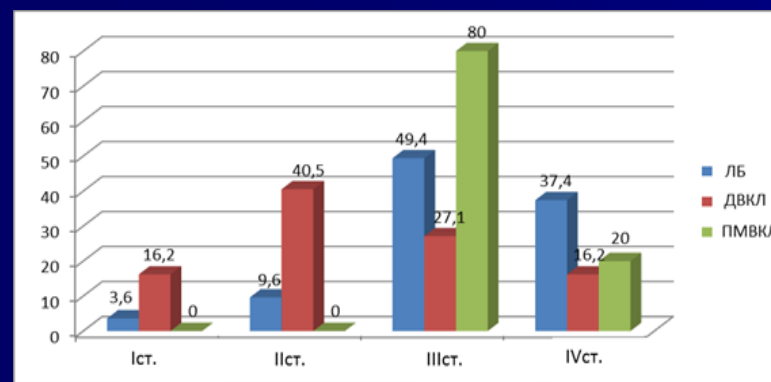
Характеристика больных В-НХЛ (n=130)



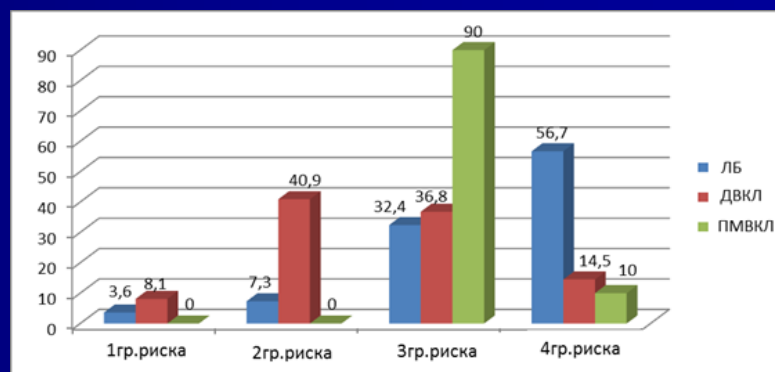
пол



возраст

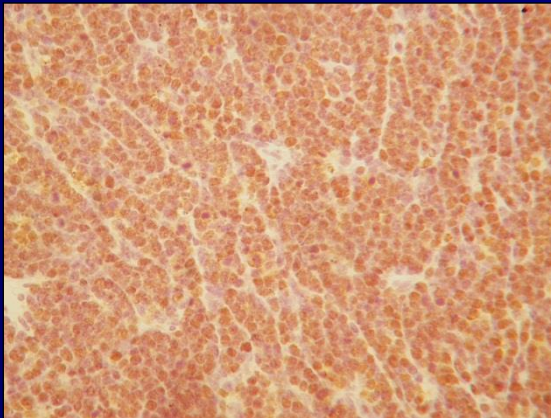
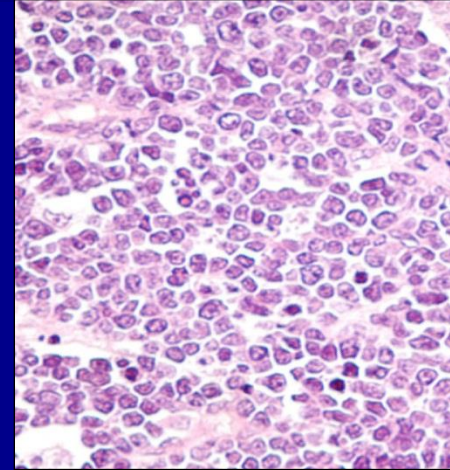
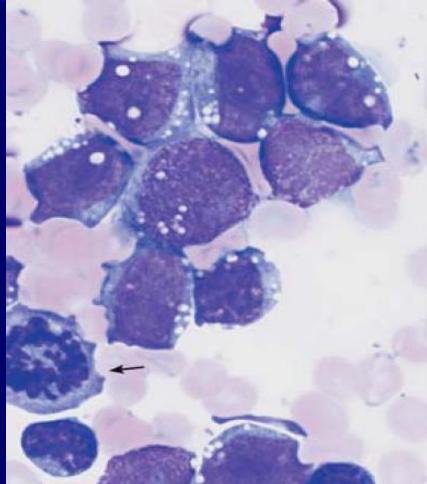


стадия



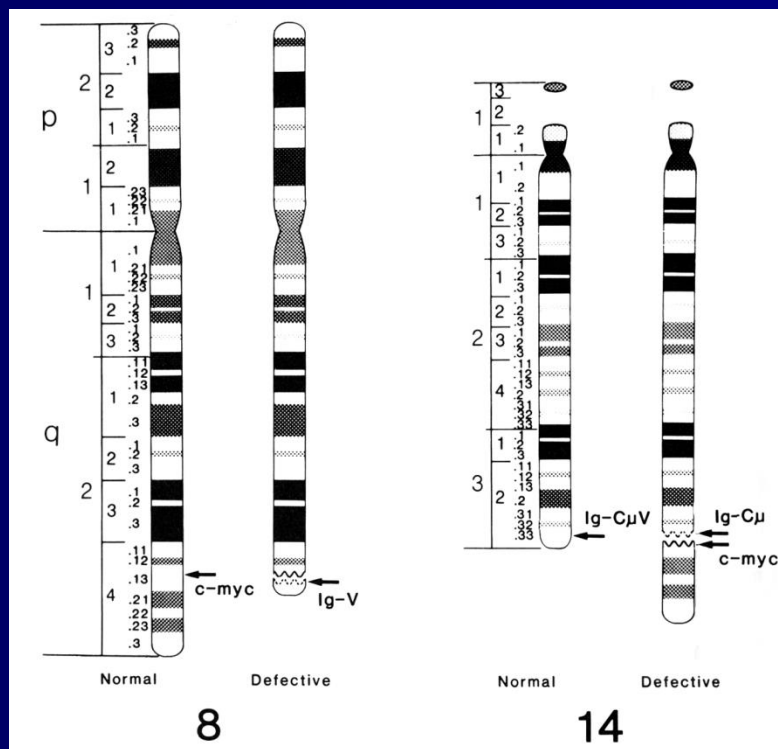
гр.риска

Лимфома Беркитта (n=83)



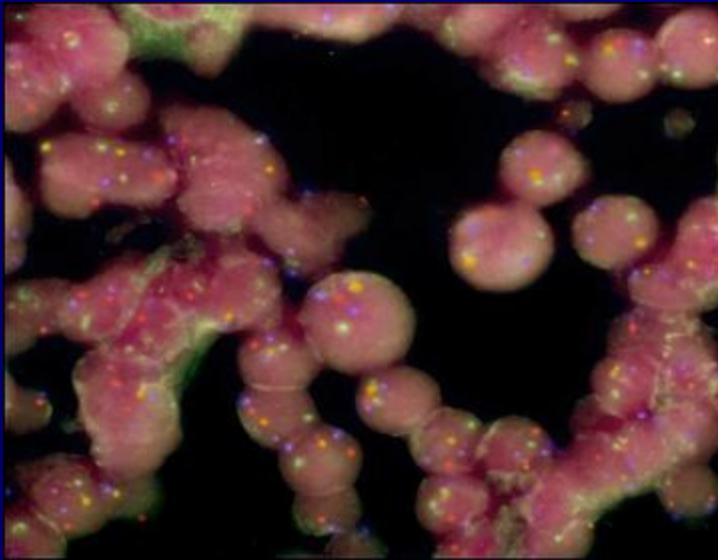
- ИФТ: CD19+, CD20+, CD37+, CD10+, sIgM+, BCL-6+, BCL-2-, CD23-, Ki-67~90-100%

Цитогенетические нарушения при ЛБ

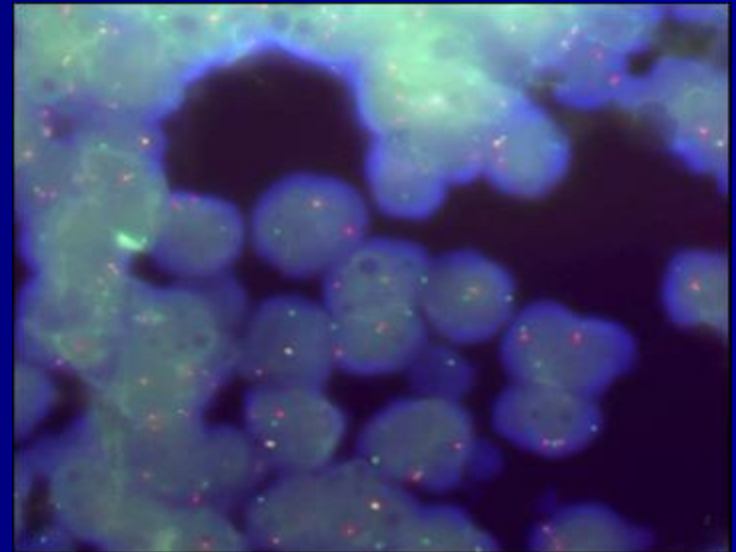


- $t(8;14)(q24;q32)$
– 86,7%
- $t(8;22)(q24;q11)$
– 10%
- $t(2;8)(p11;q24)$
– 3,3%

Цитогенетические aberrации с вовлечением протоонкогена *c-MYC*

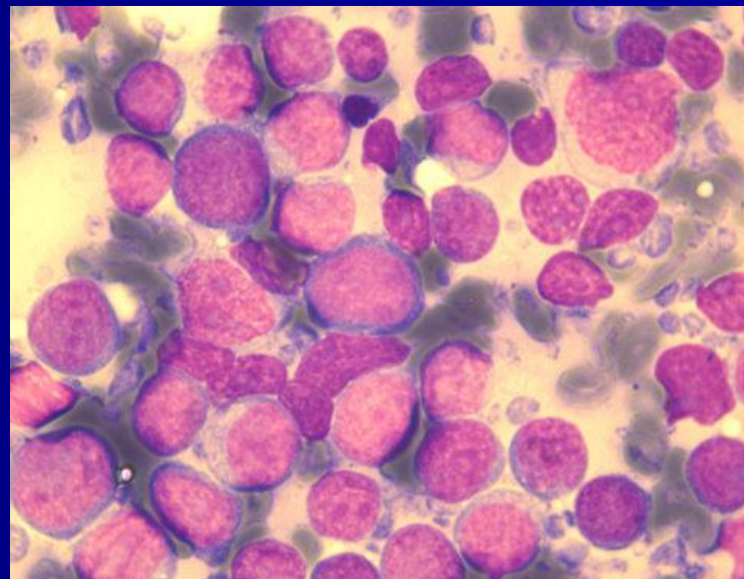
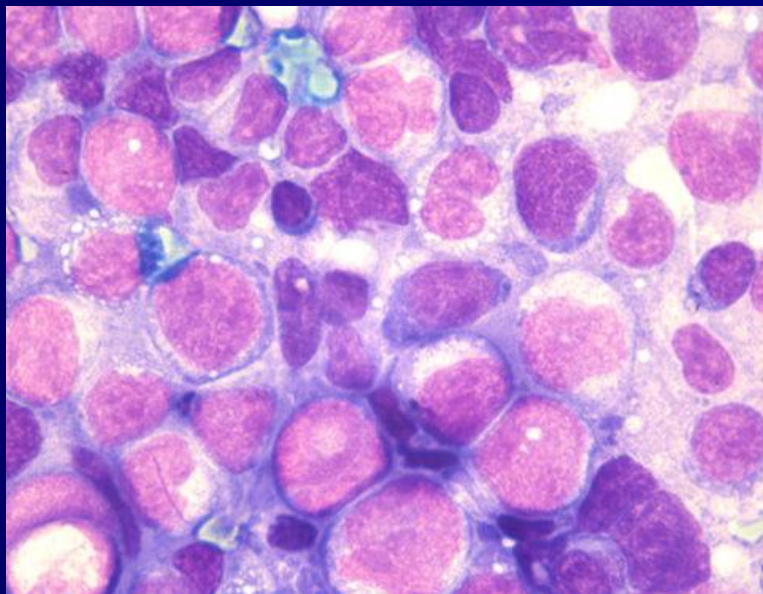


FISH-реакция t(8;14)(q24;q32)

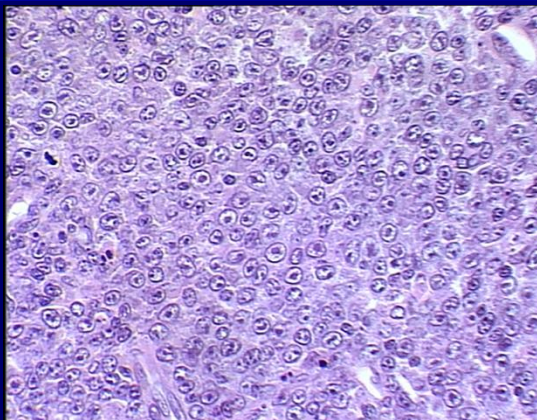


FISH-реакция. Определяется
вариантная транслокация с
вовлечением *c-MYC*
t(8;22)(q24;q11) или t(2;8)(p11;q24)

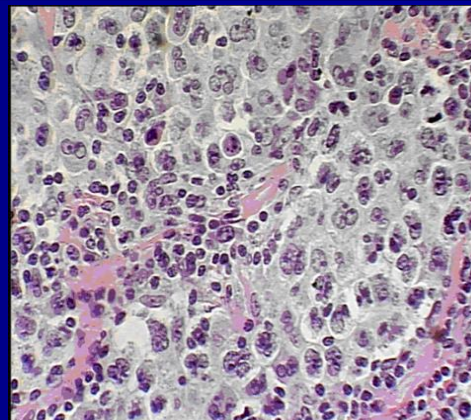
Цитологическая картина при ДВКЛ (n=28)



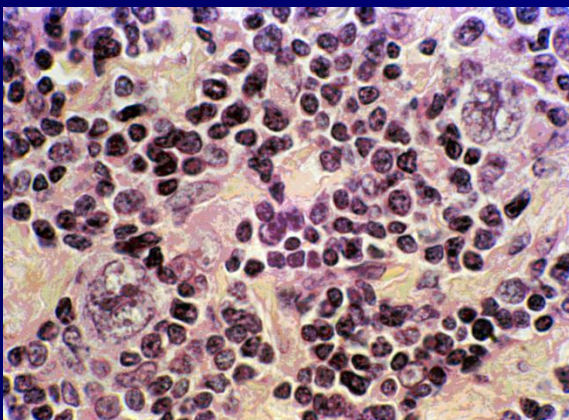
Гистологические варианты ДВКЛ (n=33)



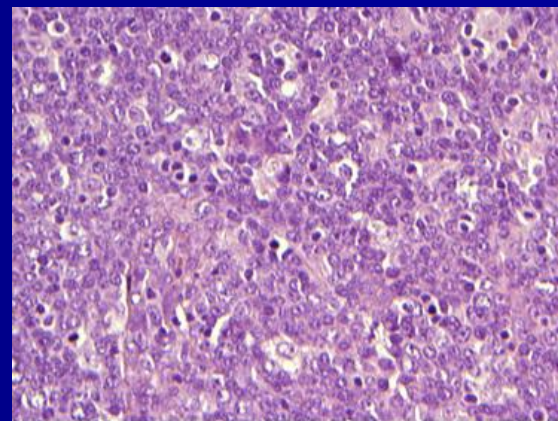
центробластный вариант (66,7%)



анапластический вариант (6,1%)



вариант, богатый Т-клетками/гистиоцитами
(9,1%)



иммунобластный вариант (12,1%)

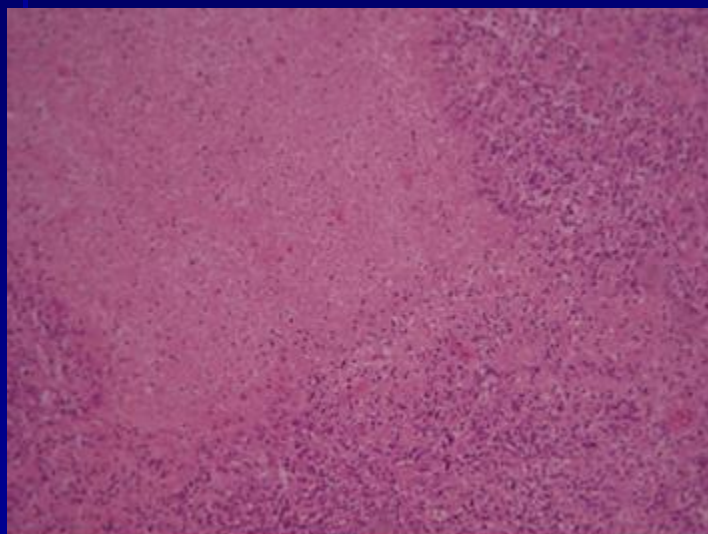
Иммунологическая характеристика ДВКЛ

- ИФТ: CD19+, CD20+, CD37+, CD38-/+ , CD45+, HLA-DR+, CD10-, sIgM-, BCL2+/-, Ki-67~30-90%

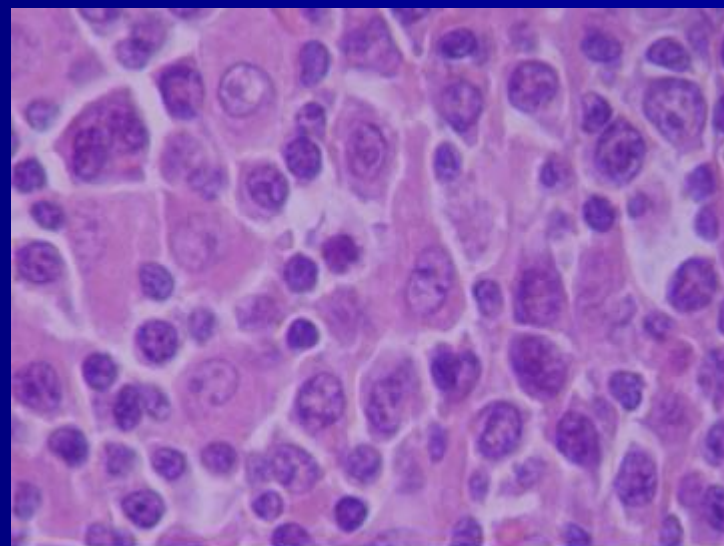
Иммуногенетические варианты ДВКЛ

- GCB-тип: 12q12 (CD10, BCL6, IFR4/MUM1) перестройки BCL2
- 81,1%
- non-GCB-тип: дупликации 3q, 18q21-q22, делеции 6q21-q22
- 18,9%

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (n=10)



**Гистологический
препарат (x40)**



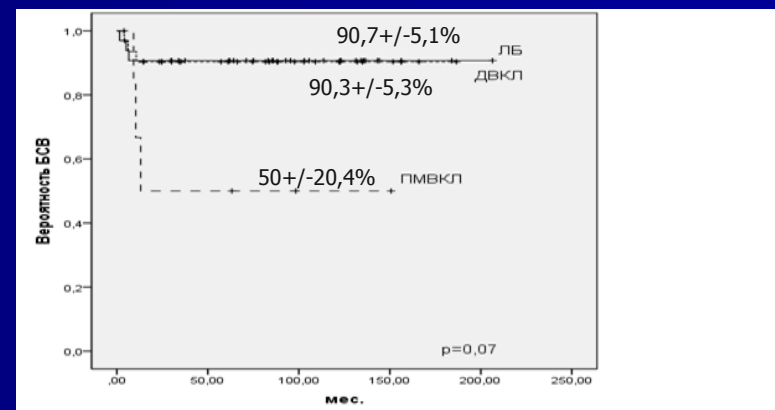
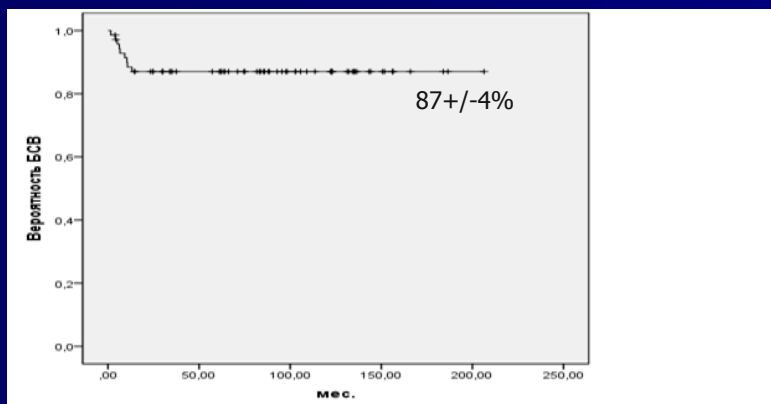
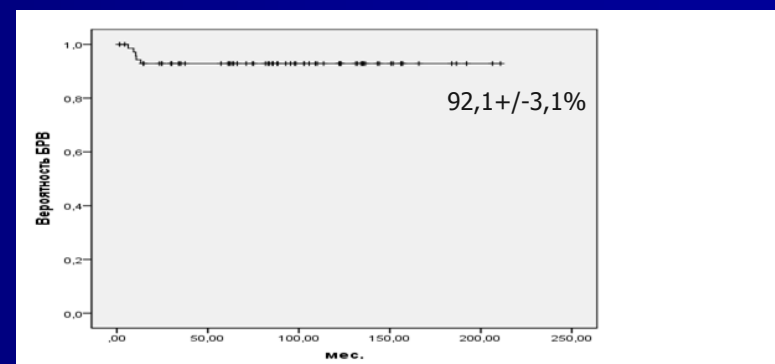
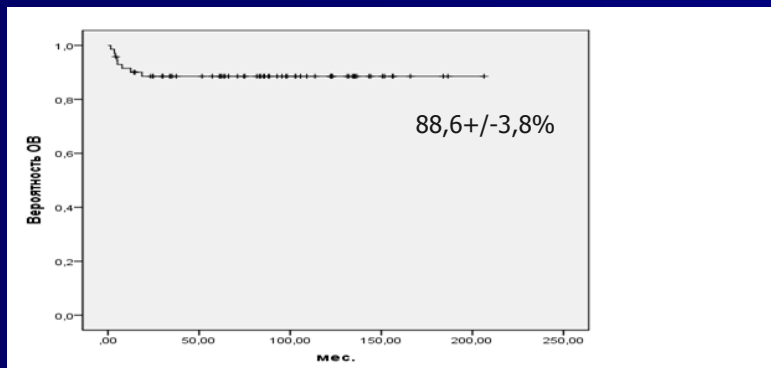
**Гистологический
препарат (x600)**

Клиническая характеристика В-НХЛ у детей (n=130)

Локализация поражения	ЛБ (n=83)		ДВКЛ (n=37)		ПМВКЛ (n=10)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Лимфатические узлы брюшной полости	40	48,2	6	16,2	1	10	0,004
Периферические лимфатические узлы	15	18,1	19	51,3	3	30	0,005
Тимус	1	1,2	1	2,7	10	100	0,001
Легкие	1	1,2	2	5,4	4	40	0,078
Асцит	21	25,3	3	8,1	0	0	0,075
Плеврит	20	24,1	0	0	5	50	0,003
Толстая кишка	34	40,9	1	2,7	0	0	0,001
Тонкая кишка	14	16,9	2	5,4	0	0	0,040
Печень	23	27,7	0	0	0	0	0,003
Кости скелета	4	4,8	7	18,9	0	0	0,083
Миндалины	9	10,8	9	24,3	0	0	0,004
Костный мозг	20	24,1	1	2,7	0	0	0,011

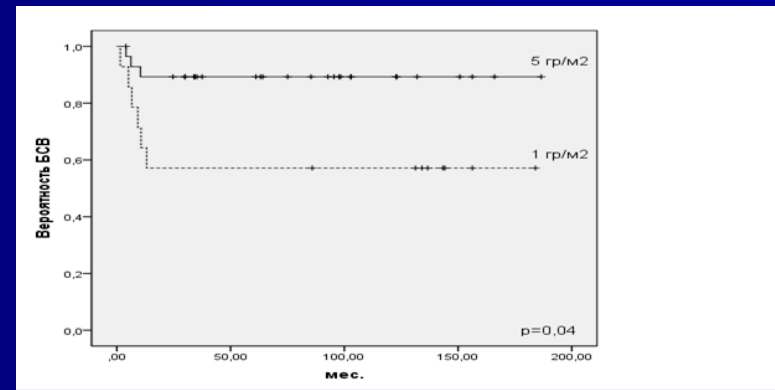
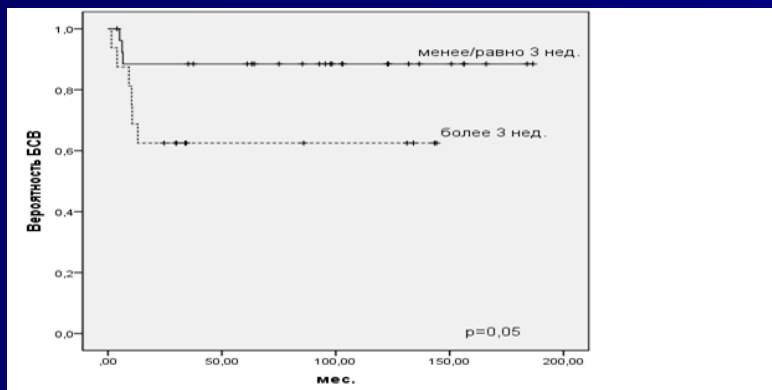
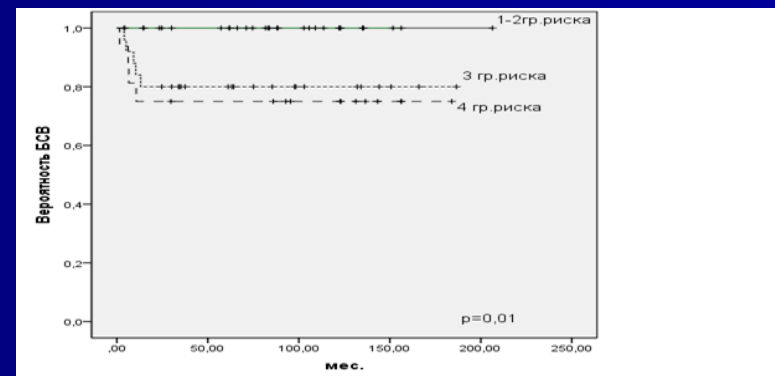
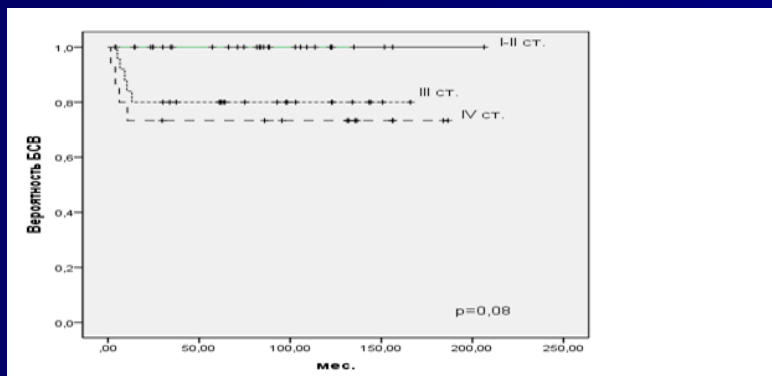
Результаты терапии В-НХЛ по протоколу В-NHL-BFM90/95

(средняя продолжительность наблюдения 15 лет)



Результаты терапии В-НХЛ по протоколу В-NHL-BFM90/95

(средняя продолжительность наблюдения 15 лет)

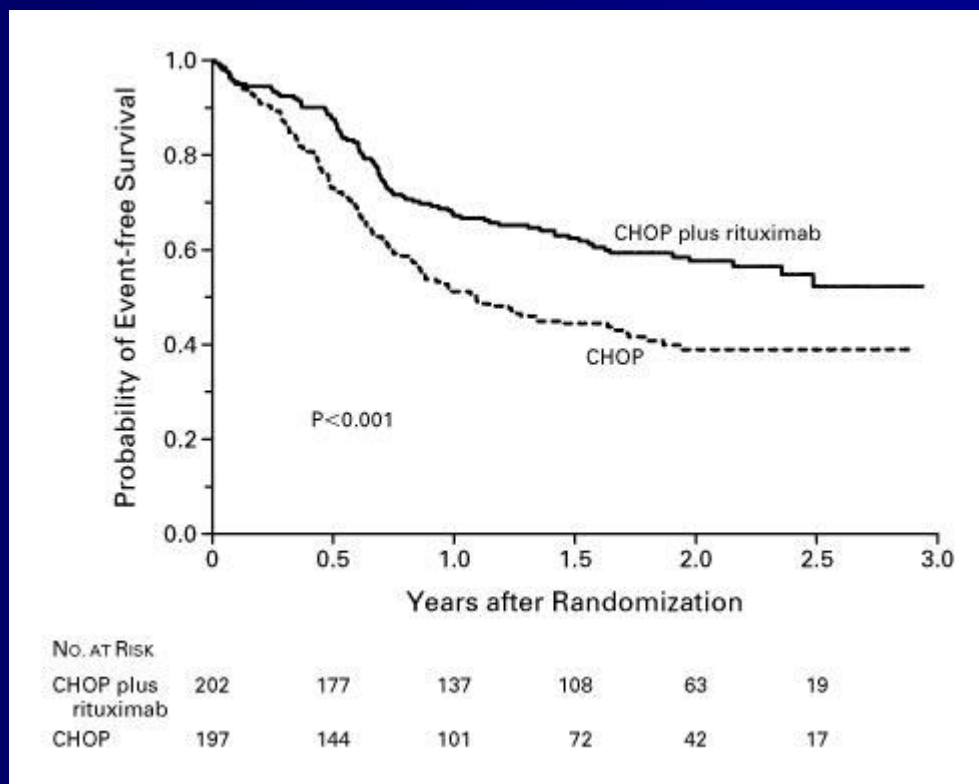


Результаты лечения В-НХЛ по современным программам ПХТ

Название протокола ПХТ	Стадия	БСВ(%)	Автор
SFOP/LMB 89	I-IV	89	Patte C., 2001
FAB-LMB 96	II-IV	92,7	Patte C., 2007
POG	III-IV	63,8+/-10,3	Laver J., 2005
NHL-BFM 90	I-IV	95+/-3	Reiter A., 1999
NHL-BFM 95	I-IV	93+/-3	Woessermann W., 2005

Средняя продолжительность наблюдения от 3 до 5 лет

Эффективность ритуксимаба в лечении ДВКЛ взрослых



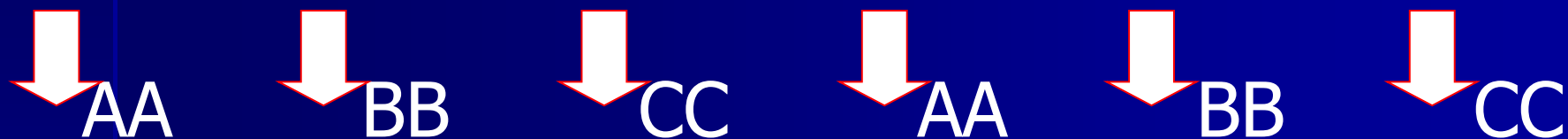
- Bertrand Coiffier, M.D., Eric Lepage, M.D., Ph.D., Josette Brière, M.D et al. The new England journal of medicine. 2002

Применение ритуксимаба при В-НХЛ у детей

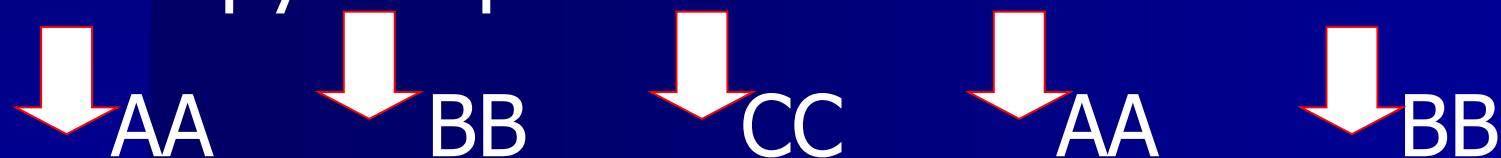
- Нет ни одного рандомизированного исследования
- Не отработаны режимы дозирования препарата
- Не определена кратность введения
- Монотерапия или вместе с ПХТ
- Место ритуксимаба в поддерживающей терапии В-НХЛ у детей

Схема протокола R-B-NHL-BFM 95

4 группа риска



3 группа риска



Характеристика больных, включенных в протокол R-B-NHL-BFM 95

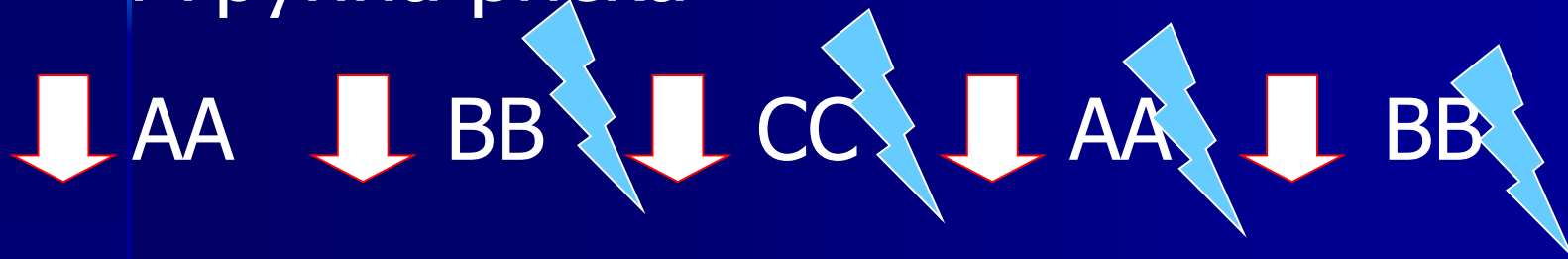
Признак	Число больных (n=20)	
	абс.	%
ЛБ	11	55
ДВКЛ	4	20
ПМВКЛ	5	25
III ст.	12	60
IV ст.	8	40
3 гр.риска	6	30
4 гр.риска	14	70
Поражение костного мозга	4	20
Поражение ЦНС	2	10

Результаты терапии по протоколу R-B-NHL-BFM 95

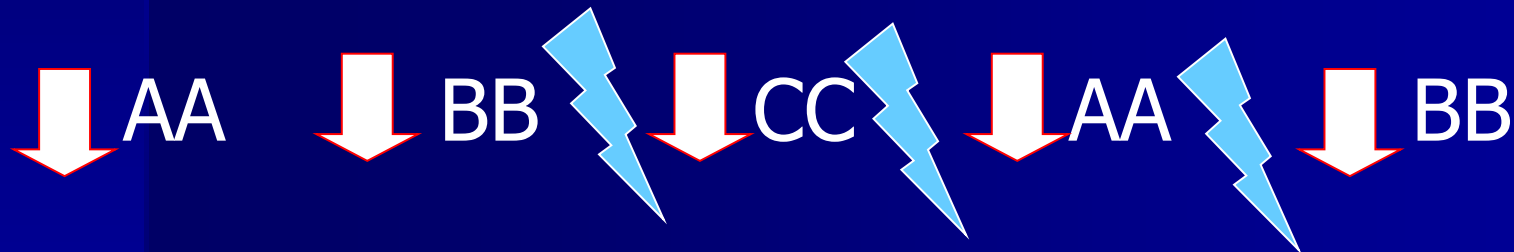
- Показатель БСВ составил $91,2 \pm 5,1\%$ (средняя продолжительность наблюдения $104,9 \pm 8,1$ мес.).
- Общая выживаемость составила $91,2 \pm 5,1\%$.
- Случаев рецидивов В-НХЛ не было.

Схема протокола R-B-NHL-BFM 95red

4 группа риска



3 группа риска



Характеристика больных, включенных в протокол R-B-NHL-BFM95red

Признак	Число больных (n=21)	
	абс.	%
ЛБ	19	90,5
ДВКЛ	2	9,5
III ст.	10	47,6
IV ст.	11	52,4
3 гр.риска	8	38,1
4 гр.риска	13	61,9
Поражение костного мозга	4	19,0
Поражение ЦНС	1	4,8

Результаты терапии по протоколу R-B-NHL-BFM 95red

- Среди больных, у которых был получен ранний полный эффект, БСВ составила 100%
- время наблюдения за больными 87 мес.
- Случаев потери полного эффекта, после его раннего достижения в нашем исследовании не было.

Схема протокола rB-NHL-BFM 95red

4 группа риска



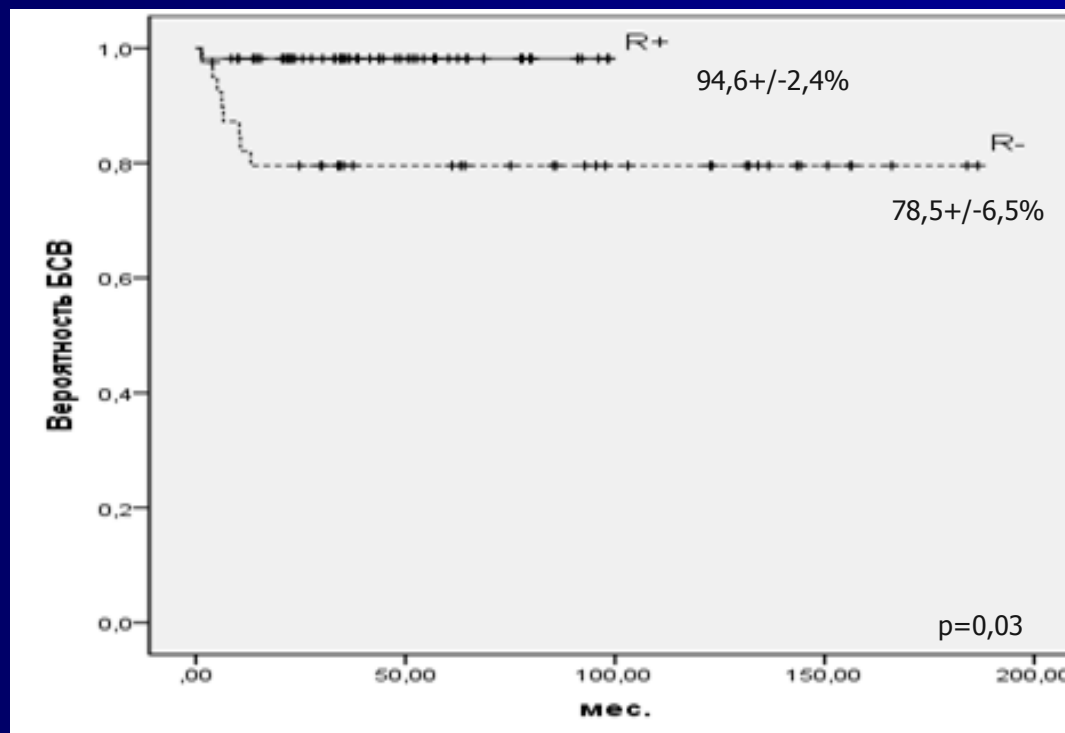
3 группа риска



Характеристика больных, включенных в протокол rB-NHL-BFM95red

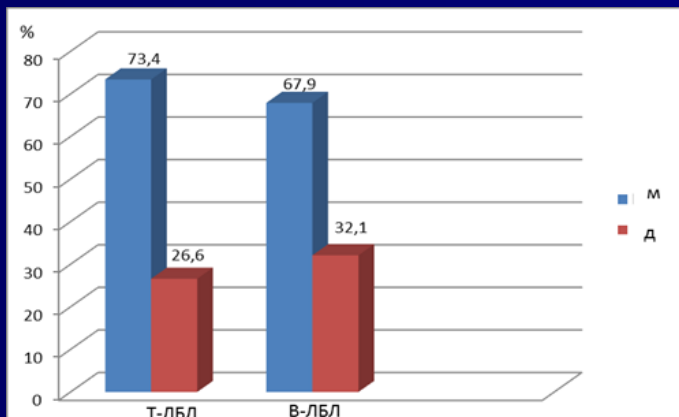
Признак	Число больных (n=21)	
	абс.	%
ЛБ	20	95,2
ДВКЛ	1	4,8
III ст.	11	52,4
IV ст.	10	47,6
3 гр.риска	10	47,6
4 гр.риска	11	52,4
Поражение костного мозга	3	14,3
Поражение ЦНС	0	0

Результаты лечения поздних (III-IV) стадий В-НХЛ в зависимости от включения ритуксимаба

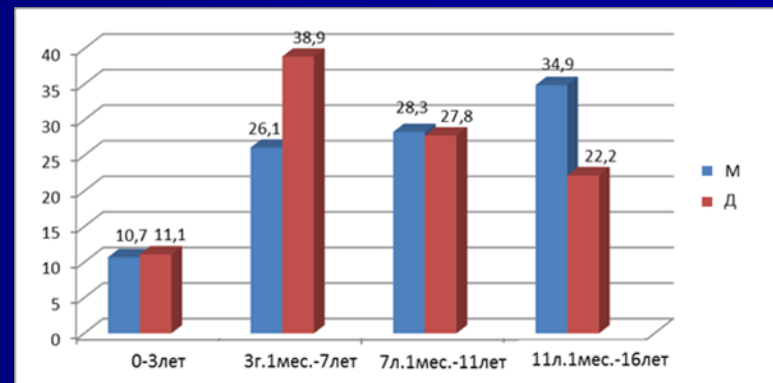


R+ средняя продолжительность наблюдения 8 лет
R- средняя продолжительность наблюдения 12 лет

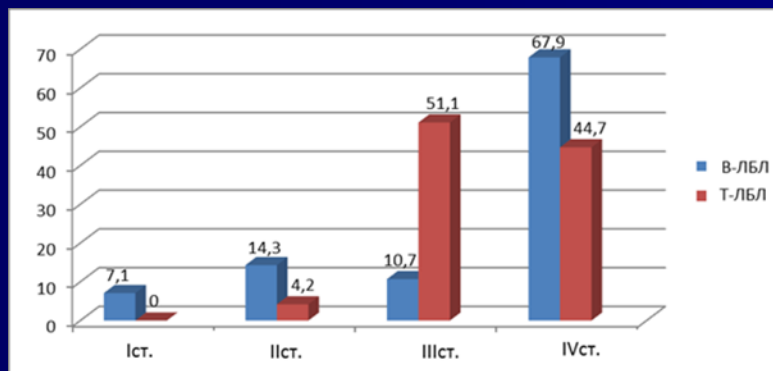
Характеристика больных ЛБЛ (n=75)



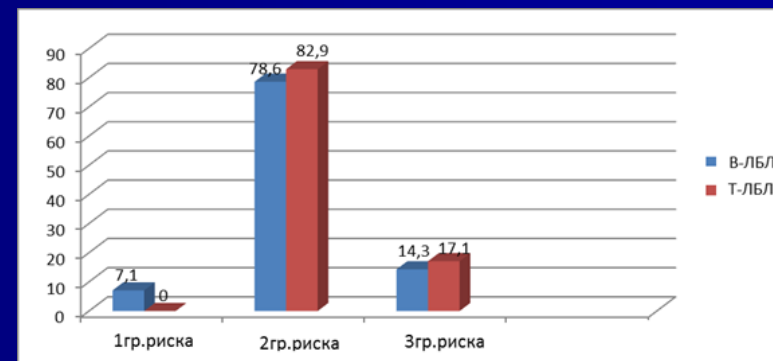
пол



возраст

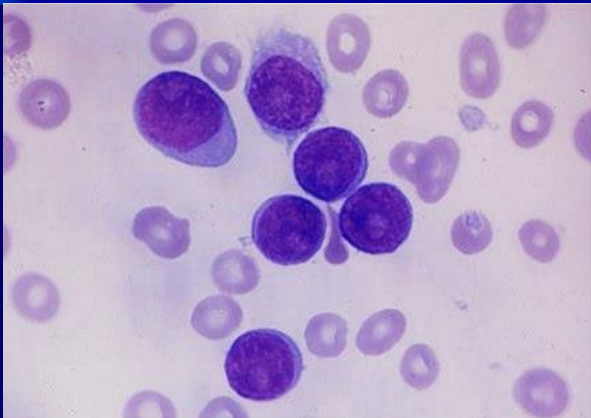


стадии



гр. риска

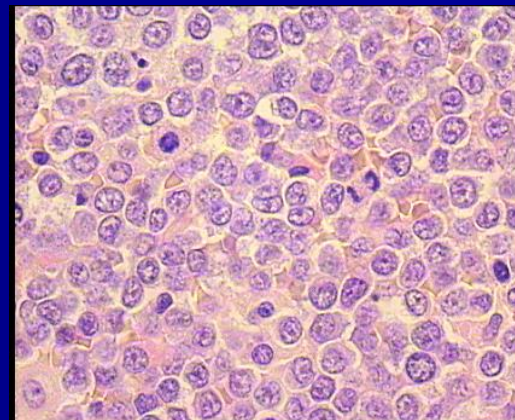
Лимфобластные лимфомы из клеток-предшественниц (n=75)



Лимфобласты типа L1 (75%)



Лимфобласты типа L2 (25%)



Гистологическая картина

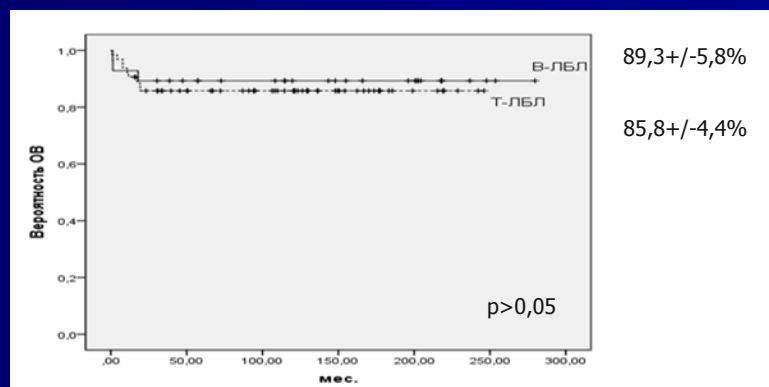
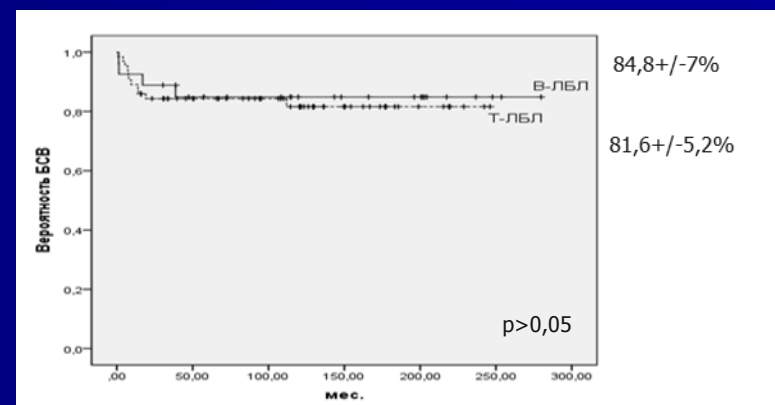
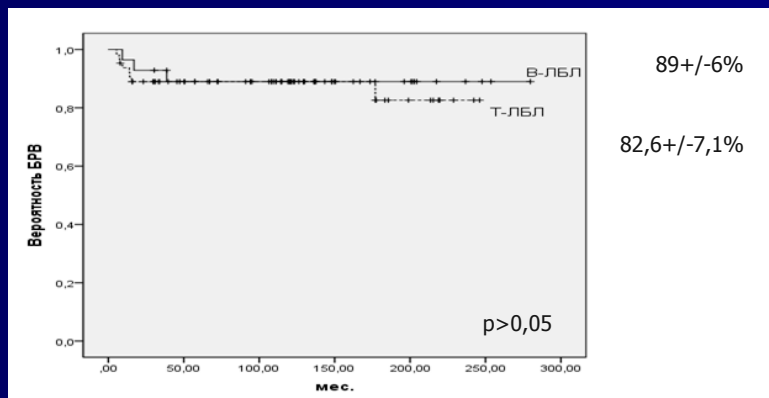
Иммунологический «портрет» лимфобластных лимфом из клеток-предшественниц (n=75)

- В-ЛБЛ (n=28): CD19+, CD20+/-, CD34-/+ ,
TdT+/-, HLA-DR+, CD10+, CD45-/+ , cIg-, HLA-
DR+, CD38+, CD22+/-, CD37-/+ ,
- Т-ЛБЛ (n=47): CD1a+/-, CD2+, CD3+/-,
CD4+/-, CD5+/-, CD7+, CD8+/-, CD10-/+ ,
CD45+, CD34-/+ , TdT+

Клиническая характеристика ЛБЛ у детей (n=75)

Локализация поражения	Т-ЛБЛ (n=47)		В-ЛБЛ (n=28)		p
	абс.	%	абс.	%	
Тимус	36	76,6	2	7,1	0,001
Внутригрудные лимфатические узлы	37	78,7	4	14,3	0,001
Плевра	5	10,6	0	0	0,069
Плеврит	12	25,5	2	7,1	0,021
Перикардит	4	8,5	0	0	0,094
Кости	1	2,1	4	14,3	0,008
Мягкие ткани	2	4,2	6	21,4	0,06
Слюнные железы	0	0	3	10,7	0,08

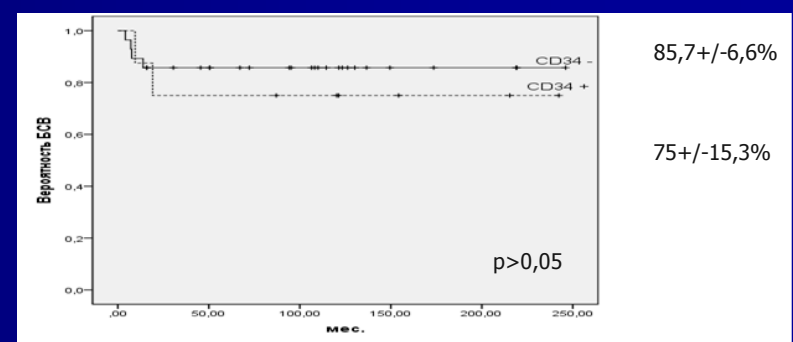
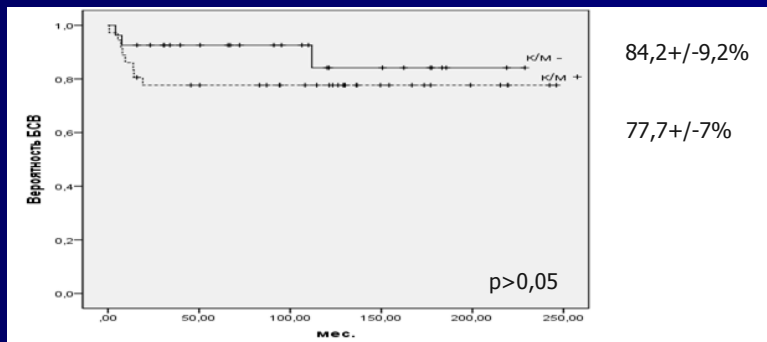
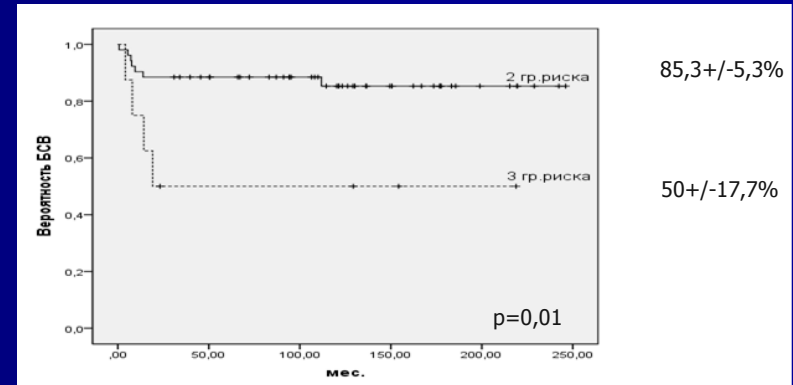
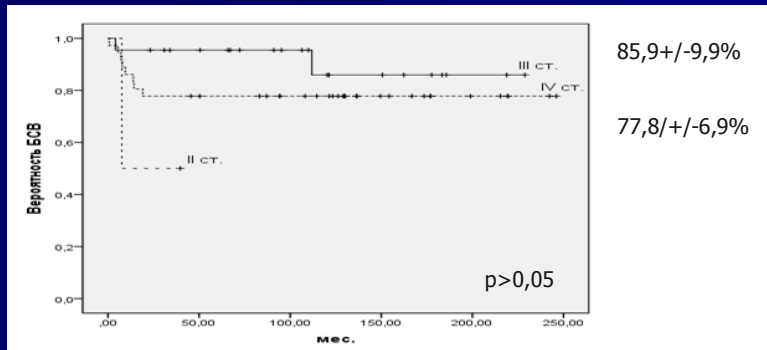
Результаты лечения ЛБЛ по протоколу ALL BFM 95/02 (n=75)



Средняя продолжительность наблюдения 17 лет

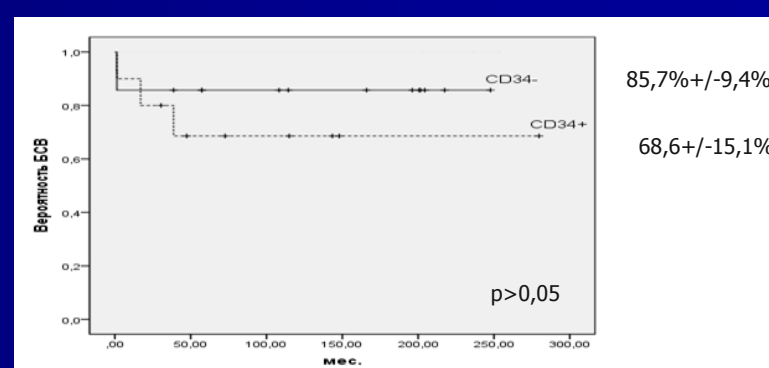
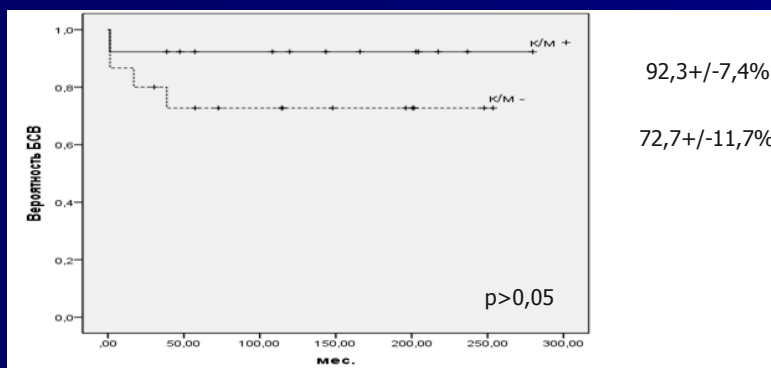
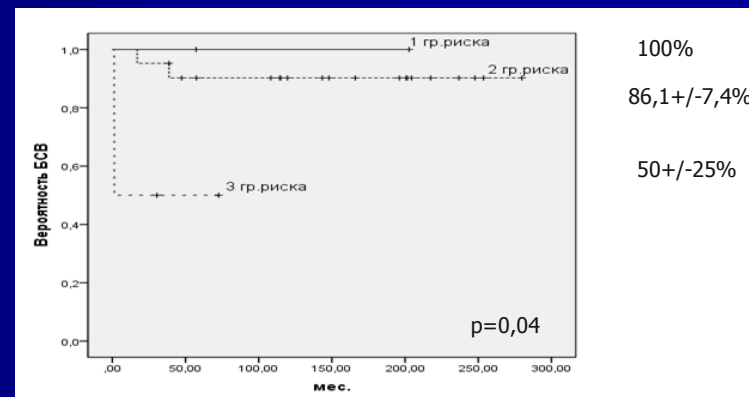
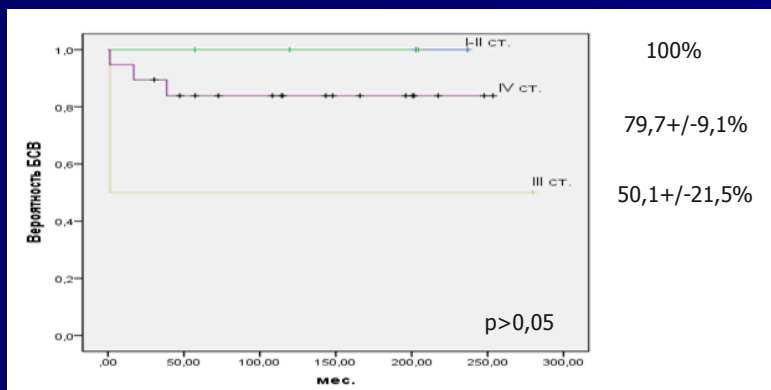
БСВ при Т-ЛБЛ

(протокол терапии ALL BFM 95/02)



БСВ при В-ЛБЛ

(протокол терапии ALL BFM 95/02)



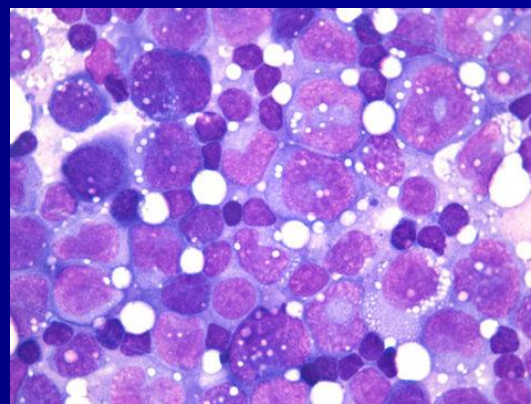
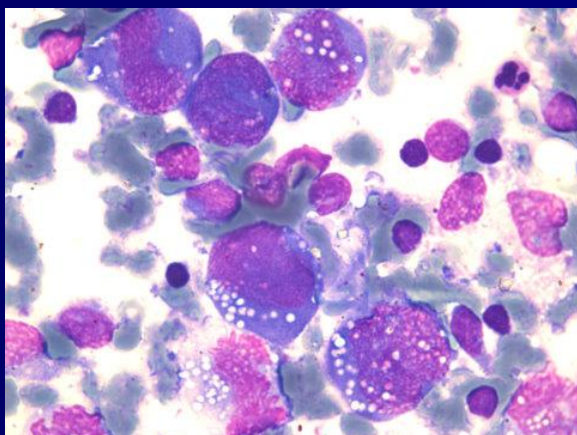
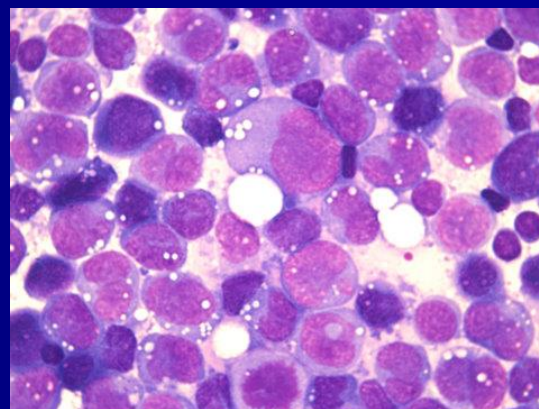
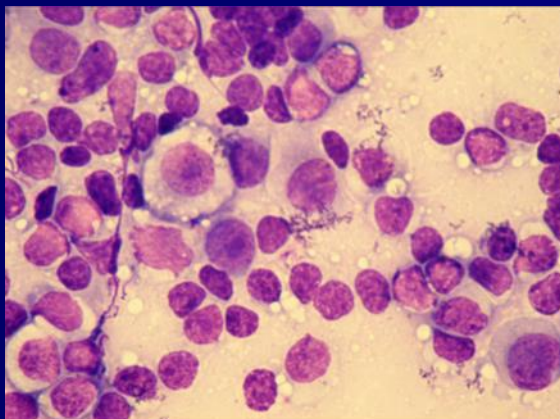
Характеристика больных АККЛ (n=41)

Возраст (лет)		Число больных (n=41)				Всего (n=41)	
		Мальчики (n=23)		Девочки (n=18)			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
0-3 лет		0	0	0	0	0	0
3г.1мес-7лет	3	13,04	3	16,67	6	14,63	
7л.1мес-11лет	9	39,13	2	11,11	11	26,83	
11л.1мес-16лет	11	47,83	13	72,22	24	58,54	

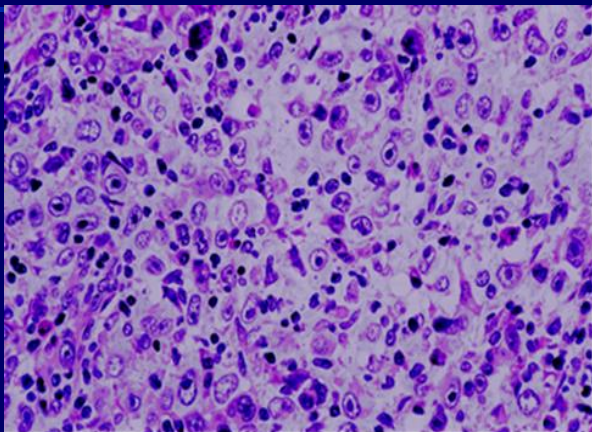
Стадия	Число больных (n=41)	
	абс.	%
I	1	2,44
II	9	21,95
III	19	46,34
IV	12	29,27

Группа риска	Число больных (n=41)	
	абс.	%
1	0	0
2	35	85,4
3	6	14,6

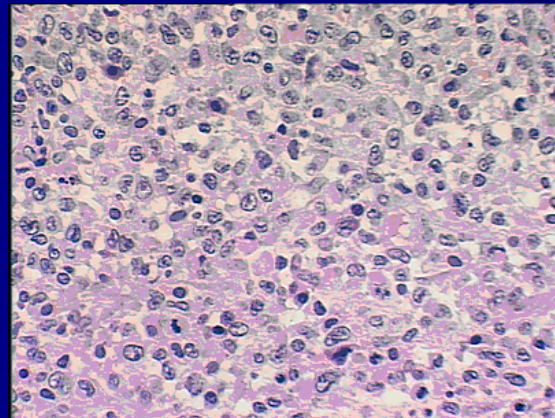
Цитологическая картина при АККЛ (n=33)



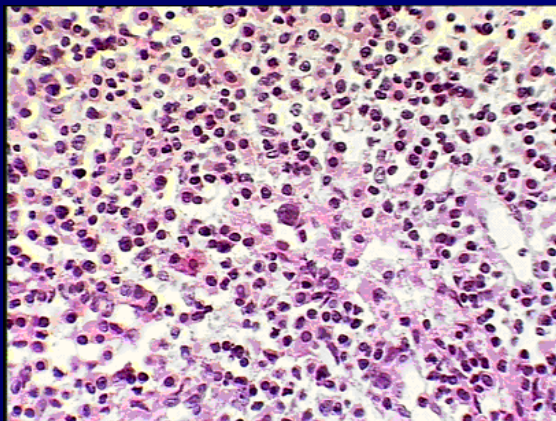
Гистологические варианты АККЛ (n=41)



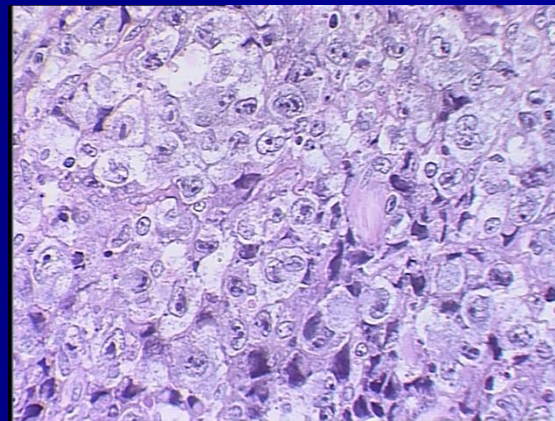
мономорфно-клеточный вариант (5,1%)



мелкоклеточный вариант (15,4%)

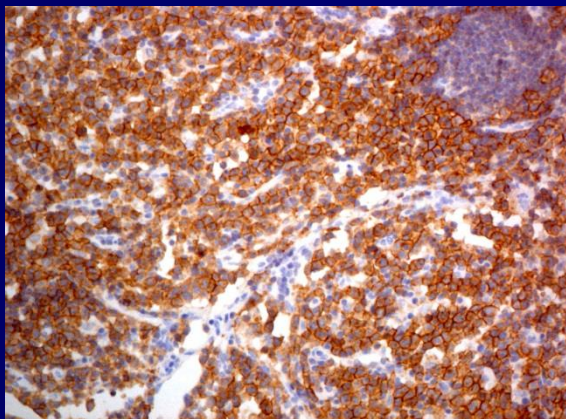
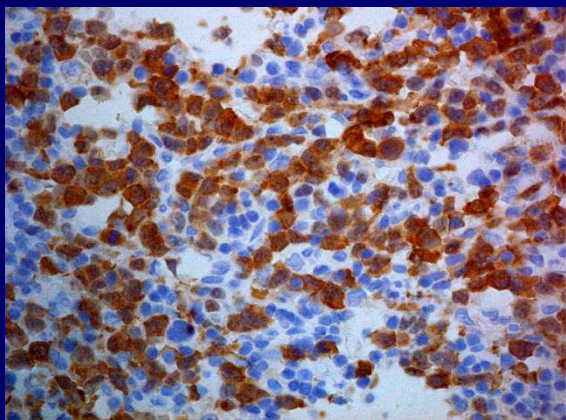


лимфогистиоцитарный вариант (12,8%)



классический вариант (66,7%)

Иммунологическая характеристика АККЛ (n=41)



- Экспрессия опухолевыми клетками ALK (ИГХ-препарат) АККЛ, ALK-позитивная – 88% АККЛ, ALK-негативная – 12%
- Экспрессия опухолевыми клетками CD30 (ИГХ-препарат)
- ИФТ: CD30+, ALK+/-, Т-кл -/+ (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD1a), Ki-67~40-85%

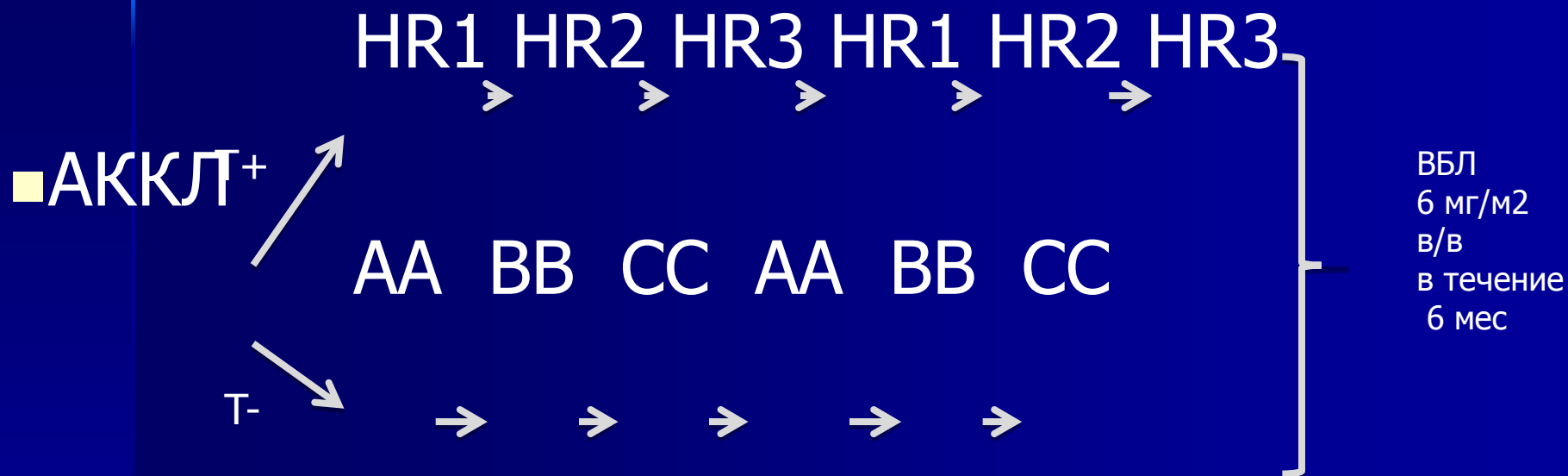
Клиническая характеристика АККЛ у детей (n=41)

Локализация поражения	Число больных (n=41)	
	абс.	%
Мягкие ткани	23	56,1
Периферические лимфатические узлы	23	56,1
Кожа	13	31,7
Лимфатические узлы забрюшинного пространства	13	31,7
Кости	10	24,4
Лимфатические узлы брюшной полости	7	17,1
Средостение	4	9,7
Селезенка	3	7,3
Легкие	3	7,3
Поджелудочная железа, желудок, печень, тонкая кишка, яичко, ЦНС	Единичные случаи	

Результаты лечения АККЛ по протоколу В-NHL-BFM 95

Фактор	7-летняя БСВ, %	p
II стадия	88,91+/-10,13	p=0,69
III стадия	79,24+/-13,57	
IV стадия	58,82+/-7,89	
2 гр.риска	71,46+/-9,18	p=0,65
3 гр.риска	46,05+/-18,61	
ЛДГ менее 500 Ед/л	62,78+/-14,23	
ЛДГ 500-1000 Ед/л	69,38+/-16,39	p=0,9
Размеры опухоли менее 5 см	66,67+/-13,87	
Размеры опухоли 5-10 см	75,0+/-14,72	
Размеры опухоли более 10 см	72,22+/-16,12	p=0,54
Классический гистологический вариант АККЛ	76,54+/-15,25	
Мелкоклеточный гистологический вариант АККЛ	56,34+/-14,12	
Лимфогистиоцитарный вариант АККЛ	67,13+/-13,01	p=0,38
T-АГ+	44,44+/-9,53	
T-АГ-	89,47+/-8,16	

Протокол НИИ ДОГ-АККЛ-2007

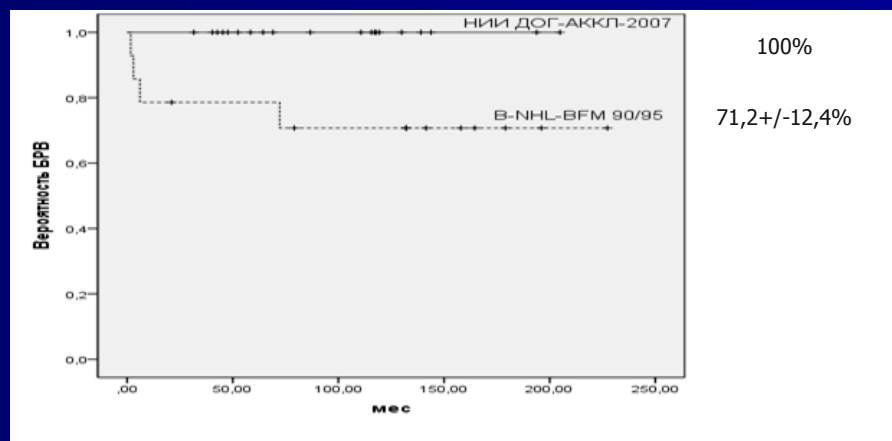
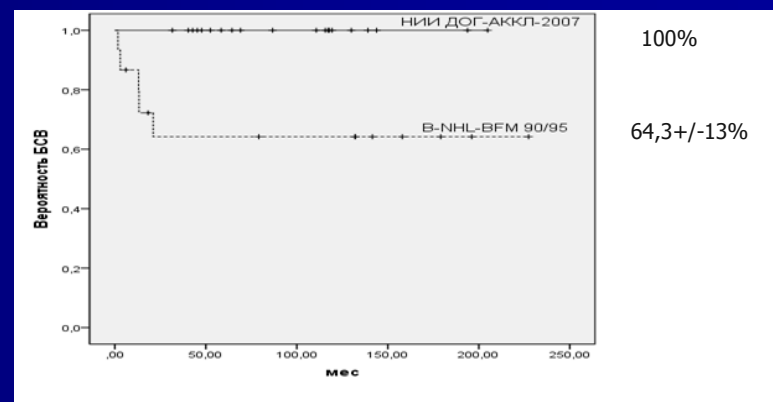
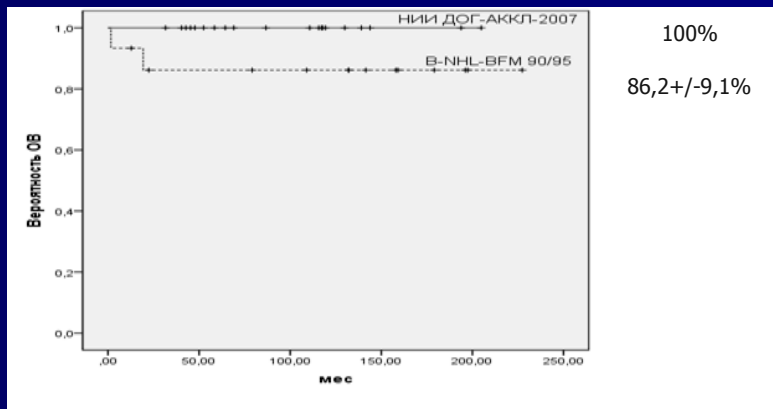


При 1 гр.риска: 4 блока ПХТ с дозой метотрексата 1000 мг/м²
При 2 гр.риска: 6 блоков ПХТ с дозой метотрексата 1000 мг/м²
При 3 гр.риска: 6 блоков ПХТ с дозой метотрексата 5000 мг/м²

Распределение больных АККЛ по стадиям и группам риска в зависимости от программы терапии (n=41)

Признак	B-NHL-BFM 95 (n=21)	НИИ ДОГ-АККЛ-2007 (n=20)
Возраст, лет	9,7 (от 3 до 16)	9,4 (от 4 до 16)
М:Д	1,3:1	1,4:1
I стадия	1 (4,8%)	0 (0%)
II стадия	4 (19%)	5 (25%)
III стадия	9 (42,8%)	10 (50%)
IV стадия	7 (33,3%)	5 (25%)
2 гр.риска	19 (90,5%)	16 (80%)
3 гр.риска	2 (9,5%)	4 (20%)

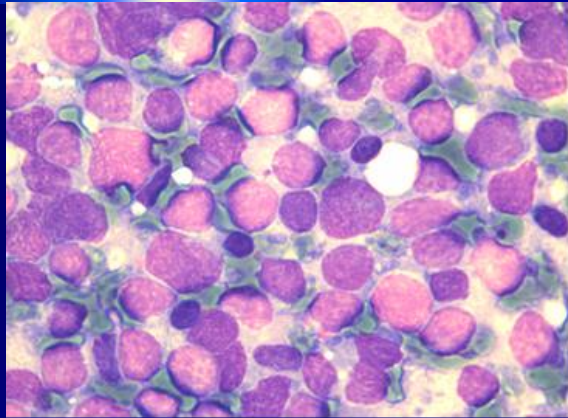
Сравнительные результаты терапии АККЛ у детей (n=41)



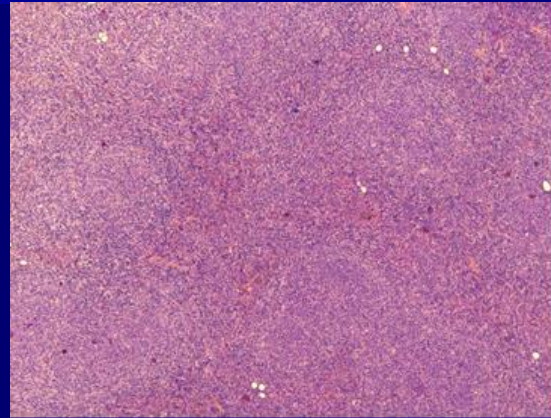
Средняя продолжительность наблюдения 7 лет

Редкие варианты НХЛ у детей

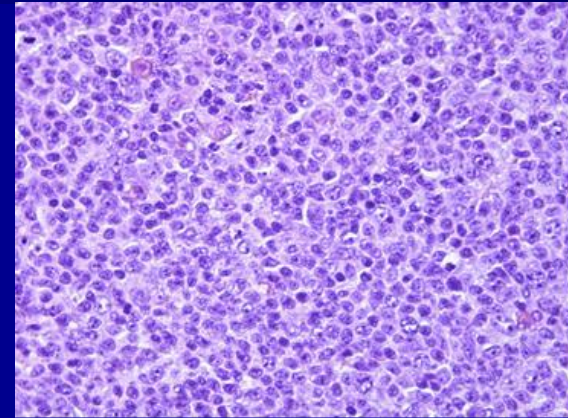
Фолликулярная лимфома, педиатрический тип



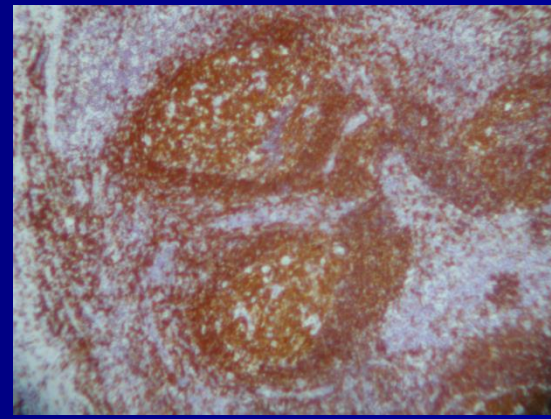
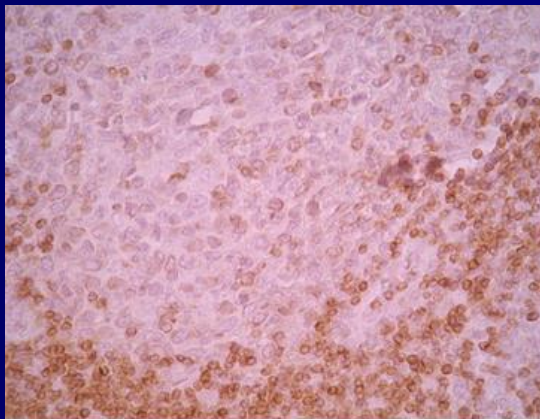
Цитологический препарат



Гистол.препарат (X40)



Гистол.препарат (x200)



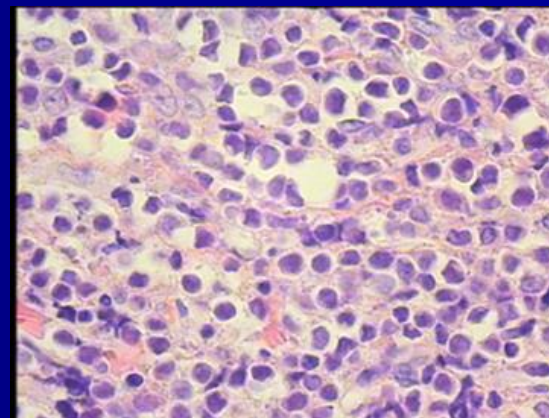
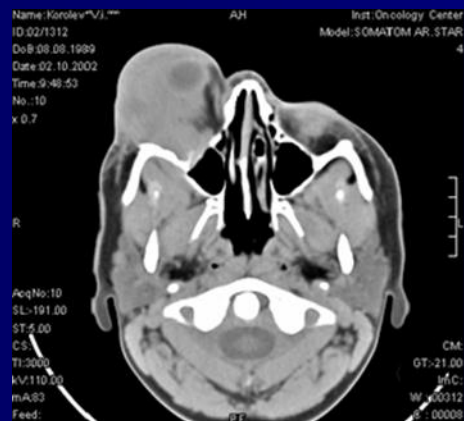
ИГХ-препарат BCL2

Сравнительная характеристика фолликулярной лимфомы у детей и взрослых

Признак	ФЛ, педиатрический тип	ФЛ, взрослый тип
Частота встречаемости (% от всех НХЛ)	1%	20-25%
Стадия на момент диагностики	I-II	I-IV
Цитологический тип	3А	1, 2, 3А, 3В
BCL2	Редко, особенно у детей младше 12 лет	80%
t(14;18)(q32;q21)	Редко	90%
Трансформация в ДВКЛ	Не описана	Возможна

НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип

- Больной К, 13л
- Экзофтальм 5 мес. УЗИ – опухолевое образование
- Биопсия – злокачественная мелко-круглоклеточная опухоль
- Пересмотр препаратов – рабдомиосаркома
- Пересмотр препаратов в РОНЦ – лимфома
- Начало терапии через 6 мес.от момента появления первых симптомов заболевания



Спасибо за внимание!

Выводы

1. Неходжкинские лимфомы у детей представлены агрессивными и высокоагрессивными вариантами: лимфомой Беркитта (ЛБ) - 32,9%, Т-лимфобластной лимфомой из клеток-предшественниц (Т-ЛБЛ) – 18,7%, анапластической крупноклеточной лимфомой (АККЛ) – 16,3%, диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) – 15,1%, В-ЛБЛ – 11,1% и первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ) – 3,9% с преобладанием поздних (III-IV) стадий заболевания (79,7%).
2. Иммуно-морфологические особенности ЛБ включают «классическую» гистологи-ческую картину опухоли (100%) с высокой пролиферативной активностью и экспрессией CD19, CD20, CD22, sIgM, BCL6. При цитогенетическом исследовании в 86,7% определяется транслокация t(8;14)(q32;q21), в 10% - t(8;22)(q24;q11) и в 3,3% - t(2;8)(p11;q24).
3. При Т- и В-ЛБЛ опухолевый субстрат представлен лимфобластами с диффузным характером роста. Дифференциально-диагностические маркеры при Т-ЛБЛ – CD7, CD5, CD1a, CD2, а при В-ЛБЛ – CD38, CD10, CD19. Общими маркерами, отражающими начальные этапы лимфоидной дифференцировки являются CD34 и TdT.
4. Среди гистологических вариантов ДВКЛ у детей чаще встречается центробластный (66,7%), реже отмечены иммунобластный (12,1%) и вариант, богатый Т-клетками/гистиоцитами (9,1%). GCB-вариант ДВКЛ был в 81,1%, non-GCB – в 18,9% случаев.
5. При ПМВКЛ преобладает диффузный характер роста крупных лимфоидных клеток с признаками коллагеноза и фиброза. Иммунологический профиль ПМВКЛ включает CD19, CD20, CD22, CD23. В 60% отмечена экспрессия CD30, в 50% - PAX5.

6. В зависимости от клеточного состава АККЛ представлена следующими вариантами: классическим (66,7%), мелкоклеточным (15,4%), лимфогистиоцитарным (12,8%) и мономорфно-клеточным (5,1%). Основным диагностическим маркером при АККЛ является CD30, при отсутствии В-клеточных (CD19, CD20, CD22) и гистиоцитарных (CD68 и CD163) маркеров. В детском возрасте преобладает ALK-позитивный вариант АККЛ (88%) с выявляемой в 90% случаев транслокаций с вовлечением гена ALK.

7. Особенности клинической картина при ЛБ заключаются в достоверно более частом ($p < 0,05$), чем при ДВКЛ и ПМВКЛ поражении кишечника (57,8%), лимфатических узлов брюшной полости (48,2%), печени (27,7%) и костного мозга (24,1%). Тогда как при ДВКЛ чаще поражаются периферические лимфатические узлы и миндалины. Отличительной чертой ПМВКЛ является первичная локализация опухоли в тимусе (100%).

8. Программная полихимиотерапия (ПХТ) по протоколу В-NHL-BFM 90/95 позволила получить бессобытийную выживаемость (БСВ) у 100% больных с начальными стадиями и группами риска В-НХЛ. При III стадии 15-летняя БСВ составляет $80 \pm 8\%$, при IV – $73,3 \pm 11,4\%$. В группе больных 3 гр.риска – $80,8 \pm 8\%$, 4 гр.риска – $75 \pm 10,8\%$. Достоверно снижают показатели БСВ редукция дозы метотрексата в первом блоке терапии до 1 гр/м² и удлинение интервала («тайминга») между блоками терапии (более 3 нед).

9. Таргетные стратегии терапии за счет включения ритуксимаба в протокол В-NHL-BFM 95 у больных с III-IV стадиями и неблагоприятными группами риска позволили повысить 8-летнюю БСВ до $96,5 \pm 2,4\%$, нивелировав неблагоприятное влияние поздней стадии, дозы метотрексата в первом блоке и «тайминга» терапии.

10. При раннем (после 2 блока ПХТ) полном ответе при В-НХЛ возможна редукция числа блоков ПХТ с 6 до 5 без снижения эффективности терапии.

11. Дифференцированный риск-адаптированный подход оказался одинаково эффективным у больных ЛБЛ. На протоколах ALL IC-BFM 95/2002 при Т- и В-ЛБЛ показатели 17-летней БСВ ($85,8 \pm 4,4\%$ и $89,3 \pm 5,8\%$), безрецидивной (БРВ) ($82,6 \pm 7,1\%$ и $89 \pm 6\%$) и общей выживаемости (ОВ) ($81,6 \pm 5,2\%$ и $84,8 \pm 7\%$) оказались идентичными.

12. Программа терапии NHL-BFM 95 для АККЛ позволила получить 7-летнюю ОВ в $86,2 \pm 9,1\%$, БРВ - $71,2 \pm 12,4\%$ и БСВ - $64,3\%$. Достоверным прогностическим фактором при АККЛ является иммунофенотип опухоли. Так, при наличии Т-клеточных маркеров 7-летняя БСВ составила $44,44 \pm 9,53\%$, при их отсутствии – $89,47 \pm 8,16\%$ ($p < 0,05$)

13. Разработан и внедрен в практику оригинальный протокол терапии НИИ ДОГ-АККЛ-2007, терапевтическая стратификация в котором впервые основана на иммунологических особенностях опухоли, что является высокоэффективным в лечении АККЛ у детей. БСВ составляет 100%, не зависимо от стадии заболевания, прогностической группы риска и экспрессии Т-клеточных маркеров.

14. Редкие варианты НХЛ у детей (фолликулярная лимфома, неклассифицируемая В-клеточная лимфома, занимающая промежуточное положение между ДВКЛ и ЛБ, НК/Т-клеточные лимфомы) требуют постановки расширенной диагностической иммунологической панели антител. Терапевтическая тактика определяется биологическими особенностями опухоли.

Практические рекомендации:

1. С учетом наиболее часто встречающихся иммуно-морфологических вариантов НХЛ у детей (ЛБ, ДВКЛ, ПМВКЛ, АККЛ, Т- и В-ЛБЛ) для установления клинического диагноза согласно современной классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008 г.) проводится цитологическое, гистологическое и иммунологическое исследования опухолевого субстрата.
2. Привлечение комплекса методов лучевой (РКТ, УЗИ, по показаниям МРТ) и эндоскопической (ФЭГДС, колоно-, торако- и лапароскопия) диагностики необходимо для определения стадии НХЛ.
3. Цитогенетическое исследование опухоли оправдано в диагностически спорных случаях, а также при развитии рецидива и рефрактерном течении НХЛ с целью определения признаков клональной эволюции опухоли.
4. Только после комплексной диагностики возможно начало программной ПХТ, в основе которой лежит индивидуализированный подход, учитывающий иммуно-морфологический вариант, прогностическую группу риска и клинико-биологические особенности НХЛ.
5. Включение ритуксимаба в программы терапии зрелоклеточных В-НХЛ должно быть дифференцированным и показано для больных с поздними (III-IV) стадиями и прогностически неблагоприятными (3-4) группами риска.

Практические рекомендации

6. В случае достижения раннего (после 2 блока ПХТ) полного эффекта дальнейшее лечение проводится без ритуксимаба с редукцией числа блоков протокола В-NHL-BFM 95 с 6 до 5.
7. С целью повышения эффективности терапии АККЛ следует проводить программы химиотерапии, учитывающие не только прогностическую группу риска, но и иммунологические особенности опухоли (наличие/отсутствие Т-клеточных маркеров). Программой выбора может быть НИИ ДОГ-АККЛ-2007.
8. Лучевая терапия в мультимодальной стратегии терапии НХЛ применяется только с целью профилактики нейтролейкоза при Т-ЛБЛ и у больных из группы высокого риска В-ЛБЛ.
9. Хирургический метод в диагностике и терапии НХЛ у детей должен использоваться только в рамках биопсии для определения иммуно-морфологического варианта НХЛ, а также и при развитии жизнеугрожающих кровотечений и клинической картины «острого живота» при абдоминальных локализациях НХЛ.
10. Каждой онкогематологической клинике рекомендуется участие в работе регистра по редким вариантам НХЛ у детей, что позволит выработать оптимальные диагностические и терапевтические алгоритмы у данной сложной и неоднозначной группы больных.