Optimization of diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma in children, adolescents, and young adults

T.T. Valiyev[1], E.A. Baryakh[2], P.A. Zeynalova[3], A.M. Kovrigina[2], S.K. Kravchenko[2], T.N. Obukhova[2], N.A. Falaleyeva[3], A.I. Senderovich[3], I.N. Serebryakova[3], I.V. Kaminskaya[1], A.S. Levashov[1], and G.L. Mentkevich[1]

ABSTRACT

We present the combined experience of the leading centers in diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma (BL) in children, adolescents, and young adults, that is the first one in the national scientific literature. It includes immunolomorphologic and cytogenetic criteria of BL. The clinical features of BL in various age groups and treatment outcomes according to B-NHL-BFM 90/95 and CODOX-M/IVAC programs are described. Also, the treatment outcomes according to the original national LB-M-04 protocol are shown. The place of rituximab in BL treatment is discussed.

Keywords: Burkitt's lymphoma, children, adolescents, young adults, clinical features, diagnosis, treatment.

Accepted: March 17, 2014

[1] Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Center, RAMS
115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation
[2] Hematology Research Center, RF Ministry of Health, Moscow
125167, Novyy Zykovskiy pr., d. 4a, Moscow, Russian Federation
[3] Clinical Oncology Research Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS
115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation

T.T. Valiyev, PhD, Senior scientific worker of department of chemotherapy of hemoblastosis

E.A. Baryakh, PhD, Senior scientific worker of the scientific and clinical department for chemotherapy of hematological diseases and the intesive care unit

P.A. Zeynalova, PhD, Leading scientific worker of department of chemotherapy of hemoblastosis

A.M. Kovrigina, DSci, Head of department of pathologic anatomy

S.K. Kravchenko, PhD, Associate professor, Head of the scientific and clinical department for chemotherapy of hematological diseases and the intesive care unit

T.N. Obukhova, PhD, Head of laboratory of karyology

N.A. Falaleyeva, PhD, Senior scientific worker of department of chemotherapy of hemoblastosis

A.I. Senderovich, PhD, Scientific worker of the laboratory of molecular pathology in the department of pathological anatomy of human tumors

I.N. Serebryakova, PhD, Leading scientific worker of the clinical and diagnostic laboratory (a group of pediatric hemocytology) of the centralized clinico-laboratory department

I.V. Kaminskaya, PhD, Head of radiological unit in the department of radiation diagnostics and treatment of tumors in children

A.S. Levashov, Doctor in department of chemotherapy of hemoblastosis

G.L. Mentkevich, DSci, Professor, Head of Department of bone marrow transplantation

Address correspondence to:
T.T. Valiyev
115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 3244287, e-mail: timurvaliev@mail.ru

Оптимизация диагностики и лечения лимфомы Беркитта у детей, подростков и молодых взрослых

Т.Т. Валиев[1], Е.А. Барях[2], П.А. Зейналова[3], А.М. Ковригина[2], С.К. Кравченко[2], Т.Н. Обухова[2], Н.А. Фалалеева[3], А.И. Сендерович[3], И.Н. Серебрякова[3], И.В. Каминская[1], А.С. Левашов[1], Г.Л. Менткевич[1]

Р Е Ф Е Р А Т

В работе представлен и обобщен опыт ведущих российских онкогематологических клиник. В статье приводятся иммуноморфологические и цитогенетические критерии диагностики лимфомы Беркитта (ЛБ) у детей, подростков и молодых взрослых. Описаны клинические особенности ЛБ в разных возрастных группах. Освещены вопросы лечения ЛБ по современным программами B-NHL-BFM 90/95 и CODOX-M/IVAC. Приводятся результаты лечения по оригинальному отечественному протоколу ЛБ-М-04. Обсуждается место ритуксимаба в терапии ЛБ.

Ключевые слова:
лимфома Беркитта, дети, подростки, молодые взрослые, клиника, диагностика, лечение.

Принято в печать: 17 марта 2014 г.

ВВЕДЕНИЕ

Среди неходжкинских лимфом (НХЛ) в детском возрасте лимфома Беркитта (ЛБ) составляет около 40 % [1, 2]. У взрослых ЛБ составляет 2 % всех НХЛ. Медиана возраста у детей — 4–8 лет, у взрослых — 30 лет, с преобладанием лиц мужского пола [3]. Выделяют эндемический, спорадический варианты ЛБ и вариант, связанный с иммунодефицитом [4].

Эндемический вариант встречается в странах Центральной Африки, Уганде, Новой Гвинее и Колумбии. Характеризуется частым поражением костей лицевого скелета (до 80 %), реже отмечается вовлечение в опухолевый процесс органов брюшной полости (40 %), развитие нейролейкоза и поражение костного мозга [5–8].

Спорадический вариант регистрируется в неэндемичной зоне, и для него характерно наиболее частое поражение органов брюшной полости, лимфатических узлов, ЦНС, гонад и костного мозга. Хотя описаны случаи поражения костей лицевого скелета и при спорадическом варианте ЛБ [9–11].

Вариант ЛБ, связанный с иммунодефицитом, развивается у ВИЧ-инфицированных пациентов. ВИЧ способствует плохо контролируемой пролиферации В-клеток, инфицированных вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ), повышая риск реаранжировок *c-MYC*. Возникающие при ВИЧ-инфекции цитокиновые нарушения способствуют длительной антигенной стимуляции с последующей иммуносупрессией [12].

В литературе широко обсуждается роль ВЭБ в патогенезе ЛБ. Геном ВЭБ обнаруживается в 95 % случаев эндемического варианта ЛБ и в 15–30 % — спорадического [10, 13, 14]. Считается, что длительная

[1] НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН
115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация
[2] ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ
125167, Новый Зыковский пр., д. 4а, Москва, Российская Федерация
[3] НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН
115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация

персистенция ВЭБ и накопление дополнительных онкогенных событий способствуют активации протоонкогена *c-MYC* и клональной пролиферации В-клеток [15, 16]. Другим инфекционным агентом, роль которого в лимфомогенезе продолжает изучаться, является *Plasmodium falciparum*, который подавляет ВЭБ-специфическое Т-клеточное звено иммунитета. Помимо клеточного иммунитета *Plasmodium falciparum* влияет на активацию мутаций в генах, ответственных за синтез гипервариабельных участков иммуноглобулинов за счет цитидиндезаминазы, что, вероятно, влечет за собой цитогенетические нарушения с вовлечением гена *MYC* [17].

В основе патогенеза ЛБ лежат транслокации с вовлечением протоонкогена *c-MYC*: t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q34;q11) и t(2;8)(p11;q24). В результате этих транслокаций происходит перестройка локусов генов *c-MYC* (8q24) и тяжелых/легких цепей иммуноглобулинов [18, 19]. Несмотря на выявление реаранжировок *c-MYC* в 90–95 % случаев ЛБ, перечисленные цитогенетические аберрации не считаются строго специфичными для ЛБ, что создает дополнительные сложности в диагностике и последующем определении тактики лечения [20]. В 5–10 % случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) определяется перестройка *c-MYC*, что относится к факторам неблагоприятного прогноза [21]. Тем не менее при комплексной оценке клинической, иммуноморфологической и цитогенетической картины удается установить правильный диагноз. Больные ДВКЛ старше пациентов с ЛБ (в детском возрасте ДВКЛ составляет около 10 % всех НХЛ). Цитологическая картина при ДВКЛ характеризуется клеточным атипизмом и полиморфизмом, существованием центробластного, иммунобластного, анапластического гистологических вариантов, а также варианта, богатого Т-клетками/гистиоцитами [4]. На опухолевых клетках обнаруживаются CD19, CD20, CD79a, BCL2, в отличие от ЛБ реже встречаются CD10 и BCL6, практически отсутствует экспрессия sIgM. Описаны CD5-позитивные варианты ДВКЛ, что не наблюдается при ЛБ. Пролиферативная активность опухолевых клеток при ДВКЛ ниже и составляет, как правило, 60–80 %. В то же время существуют случаи ДВКЛ с высоким пролиферативным потенциалом. В ряде случаев высокая пролиферативная активность, экспрессия зрелоклеточных В-клеточных маркеров, CD10, морфологические особенности, а также агрессивное клиническое течение сближают ДВКЛ и ЛБ. Описание и систематизация подобных пограничных вариантов ДВКЛ с последующим анализом цитогенетических перестроек, затрагивающих гены *MYC, BCL2* и *BCL6,* привели к выделению в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. неклассифицируемой В-клеточной лимфомы, занимающей промежуточное положение между ДВКЛ и ЛБ [4].

На основании комплексного анализа иммуноморфологических особенностей и кариотипа опухолевых клеток из группы лимфом «серой зоны» были выделены «double hit» и «triple hit» лимфомы в зависимости от количества дополнительных к перестройкам *c-MYC* цитогенетических аберраций. Данные варианты лимфом характеризуются агрессивным клиническим течением, быстрой диссеминацией, диагностикой на момент обращения поздних стадий заболевания, высокой активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке. Герминальноклеточное происхождение «double и triple hit» лимфом определяет морфологические черты, характерные для ЛБ и ДВКЛ. Цитогенетическое исследование позволяет выявить сочетанные аберрации с вовлечением *MYC* и *BCL2/BCL6*, а также возможны комплексные изменения кариотипа в виде увеличения/уменьшения общего количества хромосом, дополнительных нарушений, затрагивающих локусы 3q27, 17p13 и 1p36 [22]. Активное изучение роли микроРНК (miRNA) в патогенезе ЛБ позволило выявить специфические для этой опухоли miRNA, которые, вероятно, могут стать дополнительными дифференциально-диагностическими факторами. Так, было показано, что has-mir-20a, has-mir-17-5p и has-mir-9 регулируют активность *c-MYC* при ЛБ. В то же время при ДВКЛ активность их крайне низка [23].

Лечение ЛБ проводится по высокоинтенсивным многокомпонентным (блоковым) программам. Такой подход позволяет получить высокие показатели выживаемости больных. Так, у пациентов детского возраста с I–II стадией заболевания 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 100 %, тогда как при III–IV стадии — только 75 %. Представленные результаты получены при проведении программ, рекомендованных группой BFM. У взрослых больных проводятся альтернирующие курсы полихимиотерапии CODOX-M/IVAC (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, метотрексат/ифосфамид, этопозид, цитарабин), 3-летняя ОВ при I–IV стадии ЛБ составляет 80–92 % [24].

В США было показано, что показатель 5-летней ОВ в 1973–2001 гг. составил 43 %, тогда как в 2002–2008 гг. — 56 %. У пациентов в возрасте от 0 до 19 лет за анализируемый период произошло повышение 5-летней ОВ с 71 до 87 %, а у молодых взрослых (20–39 лет) — с 35 до 60 %. У взрослых больных 40–59 лет 5-летняя ОВ повысилась с 28 до 48 %, а у пациентов старше 60 лет — с 25 до 33 % [25].

В настоящее время NCCN (National Comprehensive Cancer Network) признает CHOP и CHOP-подобные схемы лечения неадекватными при ЛБ. В качестве программ терапии первой линии у взрослых рекомендуются **R-CODOX-M/R-IVAC, R-HyperCVAD,** что позволяет получить полные ремиссии (ПР) у 89 % больных при 3-летней безрецидивной выживаемости — 88 % [26]. Режим **CALGB 10002** (циклофосфамид и преднизолон с последующими блоками, включающими ифосфамид/циклофосфамид, метотрексат в высоких дозах, лейковорин, винкристин, дексаметазон и доксорубицин/этопозид/цитарабин с обязательным интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона) **с включением ритуксимаба** может быть также рекомендован в качестве терапии первой линии ЛБ [27]. Еще одной схемой первой линии может служить **R-EPOCH** с обязательным интратекальным введением метотрексата (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, ритуксимаб). Данный режим может быть рекомендован пациентам без поражения ЦНС, которым по каким-либо причинам невозможно провести высокоинтенсивную терапию, а также у пожилых пациентов [28].

Программы терапии второй линии у взрослых, согласно рекомендациям NCCN, включают R-EPOCH, **R-ICE** (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид) и **R-IVAC** (ритуксимаб, ифосфамид, цитарабин, этопозид) с обязательным интратекальным введением метотрек-

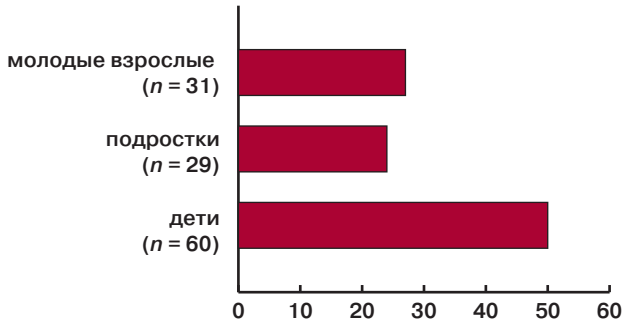

Рис. 1. Распределение больных лимфомой Беркитта по возрасту

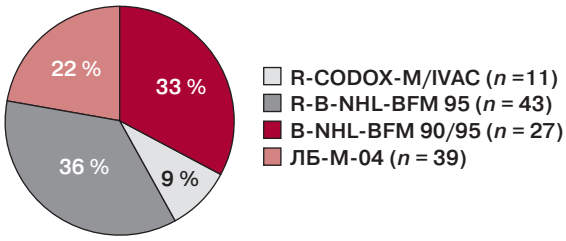

Рис. 2. Распределение больных лимфомой Беркитта в зависимости от программы противоопухолевого лечения

сата. Сообщается об эффективности схемы **R-GDP** (ритуксимаб, гемцитабин, дексаметазон, цисплатин) [29].

В российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний в качестве терапии первой линии при ЛБ предлагаются программы R-Hyper-CVAD, ЛБ-М-04 ± R, LMB 95, CODOX-M/IVAC ± R, R-NHL-BFM 90/95, В-НХЛ-2004Маб. В качестве терапии второй линии можно использовать режим R-ICE с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [30–32].

Большую проблему при ЛБ представляют подростки и молодые взрослые, что связано с отсутствием четких возрастных рамок для данной категории пациентов. Так, в ряде работ подростковый возраст составляет 12–18 лет, в других — 13–19 лет. Программа лечения подростка обычно определяется отделением, в которое поступает больной: педиатрическое или взрослое. Молодые взрослые — еще более гетерогенная группа, по данным ряда исследователей, возрастные границы составляют 18–30 лет [33–37]. Показано, что результаты лечения ЛБ у больных подросткового и молодого взрослого возраста по педиатрическим протоколам несколько лучше, чем при проведении программ, принятых во взрослой онкогематологии [38].

В нашей стране работы по изучению клинических особенностей ЛБ в различных возрастных группах не проводились. Отсутствуют сравнительные результаты терапии ЛБ у детей, подростков и молодых взрослых. Все это послужило основанием для собственного анализа клинического материала из ведущих гематологических клиник страны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 120 больных, которым с января 1996 г. по март 2013 г. впервые был установлен диагноз лимфомы Беркитта. Больные были в возрасте от 2 до 29 лет. Распределение больных на возрастные группы «дети», «подростки» и «молодые взрослые» соответствует литературным данным (рис. 1).

Пациенты находились на обследовании и лечении в отделениях химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ и НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, а также в отделении химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ. Всем больным диагноз был поставлен на основании клинических и иммуноморфологических данных. Для установления стадии заболевания, т. е. оценки распространенности опухолевого процесса, применялся комплекс диагностических методов: УЗИ, РКТ, а также МРТ головного мозга при подозрении на поражение ЦНС. Определение иммунофенотипа опухоли проводилось методом иммуногистохимии с использованием панели антител к антигенам CD20, BCL2, BCL6, CD19, CD22, CD10, CD3, TdT, CD79a, FOXP1, Ki-67.

У 63 (52,5 %) больных выполнено цитогенетическое исследование, включая FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*), на гистологических блоках с целью выявить специфические реаранжировки гена *c-MYC*: транслокации t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24), t(8;22)(q24;q11). Для проведения FISH-исследования применялись следующие ДНК-зонды: LSI IgH/MYC, CEP 8 Tricolor, Dual Fusion Translocation Probe и LSI MYC, Dual color, Break Apart Rearrangement Probe (Vysis, США).

Стадия заболевания устанавливалась согласно классификации S. Murphy (1980).

Программы лечения больных представлены на рис. 2.

Лечение пациентов детского возраста (2–11 лет) проводилось по протоколам B-NHL-BFM 90/95; подростков (12–17 лет) — по протоколам B-NHL-BFM 90/95, CODOX-M/IVAC и ЛБ-М-04; молодых взрослых (18–29 лет) — по протоколам CODOX-M/IVAC и ЛБ-М-04 (табл. 1). В программы терапии B-NHL-BFM 95 и CODOX-M/IVAC был добавлен ритуксимаб, который вводился в дозе 375 мг/м^2 за 24 ч до начала блока полихимиотерапии (ПХТ).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ SPSS-19.00. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Для определения показателей выживаемости строили кривые по методу Каплана—Мейера со стандартной ошибкой Гринвуда. Показатели выживаемости определяли за 5 лет наблюдения с 95%-м доверительным интервалом. Для сравнительного анализа выживаемости различных групп использовали двусторонний лог-ранговый критерий. Различия между группами считалась статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Распределение больных различных возрастных групп в зависимости от программы терапии

	ЛБ-М-04		R-CODOX-M/R-IVAC		B-NHL-BFM 90/95		R-B-NHL-BFM 95	
Возраст, лет	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2–11	0	0,0	0	0,0	24	17	36	26,7
12–17	14	13,3	5	4,2	3	5	7	9,3
18–29	25	19,7	6	5,0	0	0	0	0,0
Всего	39	33,0	11	9,2	27	22	43	36

При анализе результатов лечения оценивались показатели общей, бессобытийной, безрецидивной выживаемости и частота достижения ПР.

Общая выживаемость (ОВ) — расчет срока жизни — от начала лечения до окончания исследования (01.03.2013) или смерти больного.

Безрецидивная выживаемость (БРВ) — от момента наступления ремиссии до развития рецидива, оценивалась только у больных с ПР.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) — от начала лечения до момента прекращения ремиссии независимо от ее причины. Кроме того, к «событию» относили отсутствие ПР, смерть в период индукции ремиссии или ПР по любой причине.

Полная ремиссия (ПР) — отсутствие признаков опухолевого роста в течение 4 нед. после достижения полного эффекта (отсутствие признаков опухоли по данным инструментальных методов исследования. При исходном вовлечении костного мозга и ЦНС предполагается их полная санация).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди больных ЛБ, включенных в настоящее исследование, преобладали пациенты мужского пола (n = 101). Соотношение мужчин/женщин — 5:1. Средний возраст — 14 лет (диапазон 2–29 лет).

Симптомы интоксикации (слабость, вялость, потливость, снижение массы тела более 10 %, лихорадка) наблюдались у 90,3 % больных.

Отмечалась преимущественная локализация опухоли в брюшной полости с поражением лимфатических узлов, печени, кишечника и развитием асцита. Высокая пролиферативная активность и быстрая диссеминация ЛБ объясняет частое поражение костного мозга и ЦНС (30 и 11,7 % соответственно). Вовлечение в опухолевый процесс ЦНС характеризовалось бластным цитозом при цитологическом исследовании ликвора или солидным компонентом в веществе головного/спинного мозга. Следует отметить, что поражение вещества головного мозга было у 2 больных подросткового возраста. У детей и молодых взрослых поражение ЦНС характеризовалось присутствием опухолевых клеток в ликворе.

Реже поражались периферические лимфатические узлы, кости черепа, селезенка и почки с развитием острой почечной недостаточности. Синдром острого лизиса опухоли, потребовавший проведения гемодиафильтрации, развился у 13,3 %. Поражение костей черепа при ЛБ было представлено специфической инфильтрацией твердого нёба и придаточных пазух полости носа (верхнечелюстной и решетчатой), а также подвисочной и крылонёбной ямок, костей носа, орбиты, верхнечелюстной и основной костей, верхней и нижней челюстей.

Экстранодальные поражения при ЛБ локализовались в тонкой и толстой кишке, печени, почках, костях, включая череп, поджелудочной железе и гонадах. Среди редких локализаций при ЛБ следует отметить легкие и плевру, молочные железы, мочевой пузырь, надпочечники.

При локализации опухоли в брюшной полости асцит был отмечен у 35 % больных. Опухолевый плеврит диагностирован в 15 % наблюдений (табл. 2).

Анализ частоты поражения органов и систем при ЛБ в различных возрастных группах показал, что у детей и подростков костный мозг был вовлечен в 33 % случаев, тогда как у молодых взрослых — в 24 % ($p > 0,05$). С возрастом происходит снижение частоты поражения миндалин (12,5 % среди пациентов в возрасте до 19 лет и 3,5 % у больных до 29 лет). Обратная тенденция наблюдается при поражении желудка. Так, у детей желудок был вовлечен в опухолевый процесс в 3 % случаев, у подростков — в 20 % и у молодых взрослых — в 41 %, поджелудочная железа — в 3, 23 и 27 % случаев соответственно.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с лимфомой Беркитта

Локализация поражения	Число больных (n = 120)	
	абс.	%
Лимфатические узлы брюшной полости	61	50,8
Лимфатические узлы забрюшинного пространства	40	33,3
Периферические лимфатические узлы	21	17,5
Лимфатические узлы малого таза	6	5,0
Внутригрудные лимфатические узлы	6	5,0
Толстая кишка	32	26,6
Тонкая кишка	23	19,2
Печень	37	30,8
Селезенка	14	11,7
Почки	17	14,2
Острая почечная недостаточность	16	13,3
Большой сальник	10	8,3
Кости черепа	15	12,5
Миндалины	12	10,0
Костный мозг	36	30,0
Яички/яичники	8	6,7
ЦНС	14	11,7
Поджелудочная железа	13	10,8
Желудок	18	15,0
Кости черепа	8	6,7
Мягкие ткани	7	5,8
Поджелудочная железа	11	9,2
Асцит	42	35,0
Плеврит	18	15,0
Плевра, брыжейка тонкой кишки, брюшина, легкие, надпочечники, кости скелета (кроме черепа), молочные железы	Отдельные наблюдения	

Для ЛБ характерно формирование больших опухолевых конгломератов («bulky disease»), что наблюдалось у 67 (55,8 %) больных (рис. 3). Одновременное поражение двух и более анатомических зон диагностировано у 104 (86,7 %) больных.

Клинические стадии заболевания устанавливали на основании данных РКТ, УЗИ брюшной области и внеабдоминальных зон поражения. При подозрении на поражение ЦНС выполнялась МРТ головного мозга (табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных лимфомой Беркитта по стадиям (S. Murphy, 1980)

Возраст, лет	Стадия							
	I		II		III		IV	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2–11 (дети)	2	1,7	5	4,2	35	29,2	29	24,2
12–17 (подростки)	1	0,8	3	2,4	9	7,5	10	8,3
18–29 (молодые взрослые)	0	0,0	5	4,2	11	9,1	10	8,3
Всего	3	2,5	13	10,8	55	45,8	49	40,8

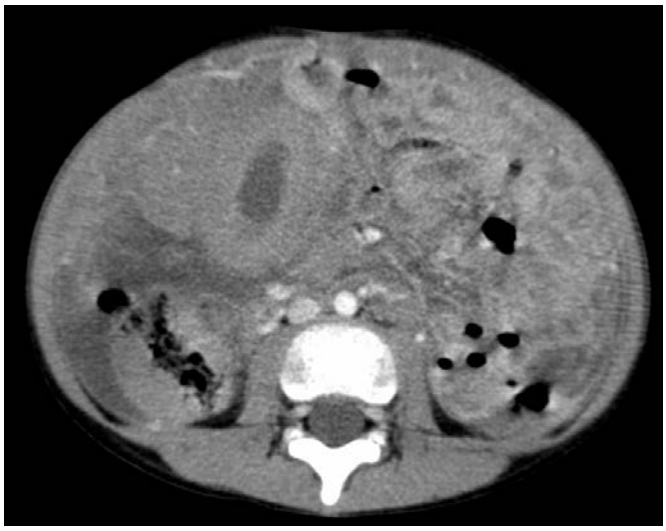

Рис. 3. Лимфома Беркитта. Рентгеновская компьютерная томография брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием: свободная жидкость в брюшной полости, утолщение стенок тонкой кишки и толстой кишки, утолщенная, инфильтрированная брыжейка тонкой кишки

Таблица 4. Активность лактатдегидрогеназы сыворотки при лимфоме Беркитта

Уровень ЛДГ	Число больных (*n* = 120)	
	абс.	%
< 500 ед./л	17	14,2
500–1000 ед./л	33	27,5
> 1000 ед./л	70	58,3

Крайне агрессивное клиническое течение и быстрая диссеминация опухоли объясняют тот факт, что ЛБ диагностировалась на поздних стадиях. У 45,8 и 40,8 % больных были установлены III и IV стадии соответственно. Ранние (I–II) стадии чаще регистрировались у пациентов детского и подросткового возраста, что, вероятно, обусловлено, повышенным вниманием родителей к состоянию здоровья детей.

Биологическая активность ЛБ определялась по уровню ЛДГ сыворотки (табл. 4). Показатель ЛДГ, как правило, составлял более 1000 ед./л (58,1 %). Активность ЛДГ < 1000 ед./л в анализируемой нами группе отмечена у 41,9 % пациентов. Статистически значимых различий активности ЛДГ в зависимости от возраста больных не получено.

Следовательно, одной из характерных черт ЛБ является высокая биологическая активность опухоли, отражением которой служит уровень ЛДГ > 1000 ед./л у большинства пациентов.

Всем больным проводилось иммуноморфологическое исследование опухолевой ткани. Цитологическая картина была представлена мономорфной популяцией лимфоидных клеток среднего размера с интенсивной базофильной цитоплазмой, в которой обращало на себя внимание обилие вакуолей. Ядро с нежной структурой хроматина содержало 2–3 нуклеолы. Часто встречались фигуры митоза и макрофаги (рис. 4).

В гистологических препаратах выявлены полное стирание рисунка нормальной ткани лимфатического узла и диффузный рост мономорфной популяции лимфоидных клеток одинаковых размера и формы, с округлым

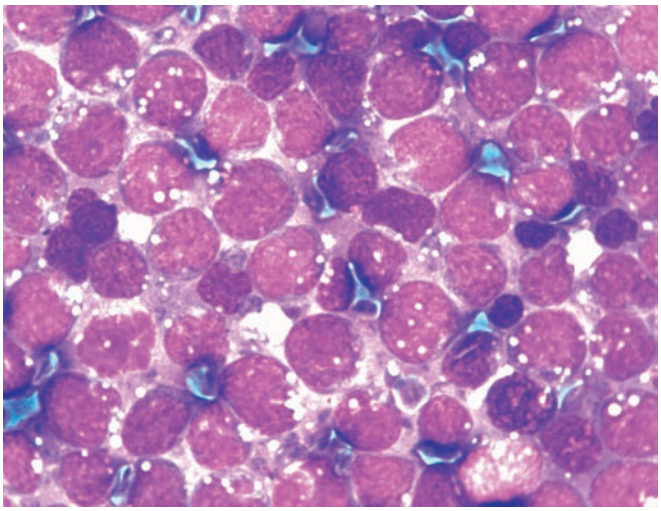

Рис. 4. Лимфома Беркитта. Цитологическая картина. Окраска по Романовскому—Гимзе, ×100

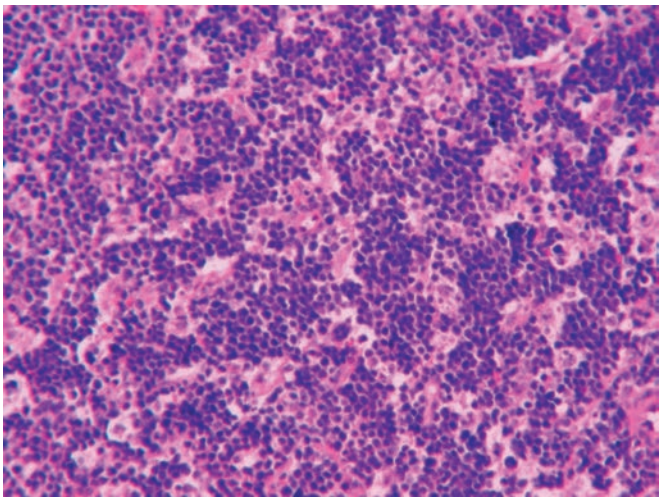

Рис. 5. Лимфома Беркитта. Мономорфные бластные клетки с выраженными признаками апоптоза, расположенные в виде «слепков». Выраженные морфологические признаки апоптоза, частые митозы. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

или овальным ядром. В ядре присутствовали нуклеолы. Обилие макрофагов создавало картину «звездного неба», а многочисленные фигуры митоза свидетельствовали о высокой пролиферативной активности опухоли (рис. 5).

При иммуногистохимическом исследовании отмечалась экспрессия опухолевыми клетками CD19, CD20, CD79a, CD10, BCL6, тогда как реакция с TdT, CD3 и BCL2 была отрицательной. Пролиферативная активность опухолевых клеток анализировалась по маркеру Ki-67, показатели которого приближались к 100 %.

При цитогенетическом исследовании транслокация t(8;14)(q24;q32) выявлена у 79 % пациентов (рис. 6), вариантные транслокации с вовлечением гена *c-MYC* t(2;8)(p11;q24) и t(8;22)(q34;q11) — в 6 и 5 % случаев соответственно. Цитогенетическая реаранжировка гена *c-MYC* без идентификации хромосомного партнера имела место у 10 % больных.

Всем 120 больным ЛБ была проведена ПХТ по современным протоколам. С целью оценить эффективность терапии ЛБ изучали показатели ОВ, БСВ, БРВ и влияние различных факторов на результаты лечения (возраст,

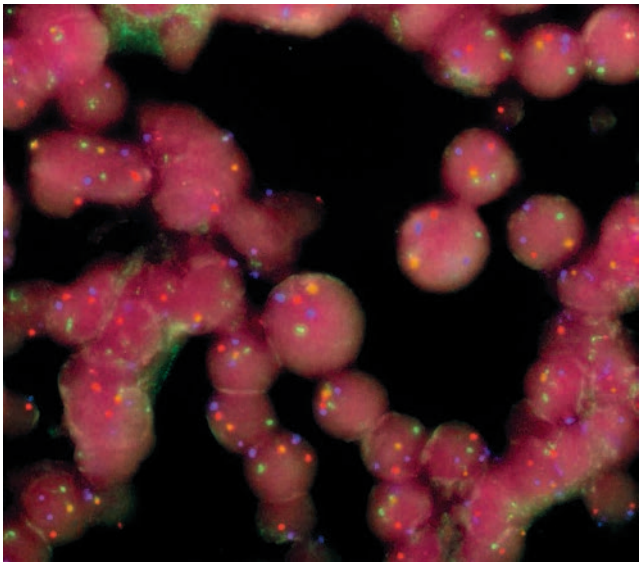

Рис. 6. Лимфома Беркитта. Транслокация t(8;14)(q24;q32). Исследование методом FISH, ×1000

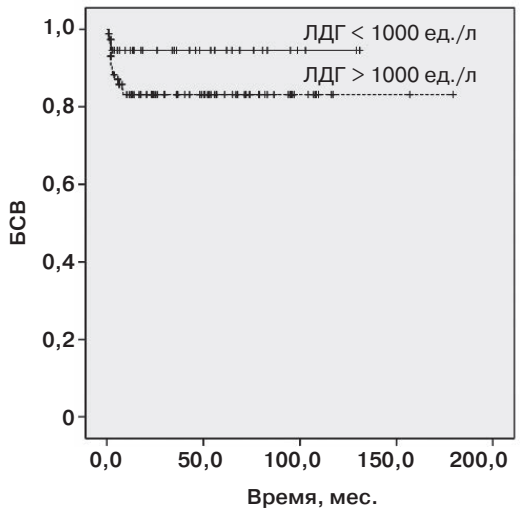

Рис. 7. Бессобытийная выживаемость больных с лимфомой Беркитта в группах с различным уровнем ЛДГ сыворотки (ЛДГ < 1000 [*n* = 50] и ЛДГ > 1000 ед./л [*n* = 70]; *p* = 0,1)

стадия заболевания, программа терапии и включение в протоколы ПХТ ритуксимаба).

ПР была получена у 113 (94,2 %) больных; 12-летняя ОВ составила 86,5 ± 3,1 % с медианой наблюдения 150,6 ± 5,9 мес. БСВ оказалась равна ОВ, а БРВ — 96,6 ± 1,7 % при медиане наблюдения 146,1 ± 4,2 мес.

Интересными оказались данные, демонстрирующие, что результаты терапии по короткому высокоинтенсивному протоколу ЛБ-М-04 были несколько лучше, чем по современной программе R-CODOX-M/R-IVAC с включением ритуксимаба. Несмотря на то что полученные данные статистически незначимы ($p > 0,05$) в связи с разным числом больных в анализируемых группах, выявленная тенденция подтверждает необходимость проведения коротких многокомпонентных высокоинтенсивных блоков химиотерапии. В то же время роль ритуксимаба в лечении ЛБ у подростков и молодых взрослых нуждается в дальнейшем изучении и заставляет продолжить исследования по сопоставлению результатов проводимой терапии.

Одним из основных факторов, включенных во многие прогностические модели при ЛБ, служит ЛДГ сыворотки. При уровне ЛДГ > 1000 ед./л показатели выживаемости больных хуже. В нашем исследовании 10-летняя БСВ в группе больных с ЛДГ > 1000 ед./л составила 83,1 ± 4,2 %, тогда как при ЛДГ < 1000 ед./л — 94,6 ± 3,7 % ($p = 0,1$) (рис. 7).

Анализ прогностического значения степени распространенности опухоли показал, что при I–II стадии все больные остаются под наблюдением. При III стадии 7-летняя БСВ составила 89,38 ± 7,52 % (медиана наблюдения 88,06 ± 8,71 мес.), при IV стадии — 76,34 ± 9,65 % (медиана наблюдения 114,16 ± 15,21 мес.) (рис. 8).

Ритуксимаб вводился в дозе 375 мг/м^2 за 24 ч до начала блока химиотерапии. При включении ритуксимаба в программы ПХТ поздних стадий ЛБ 5-летняя БСВ составила 95,9 ± 2,9 %, тогда как при проведении протоколов ПХТ без ритуксимаба — 78,6 ± 4,8 % (рис. 9).

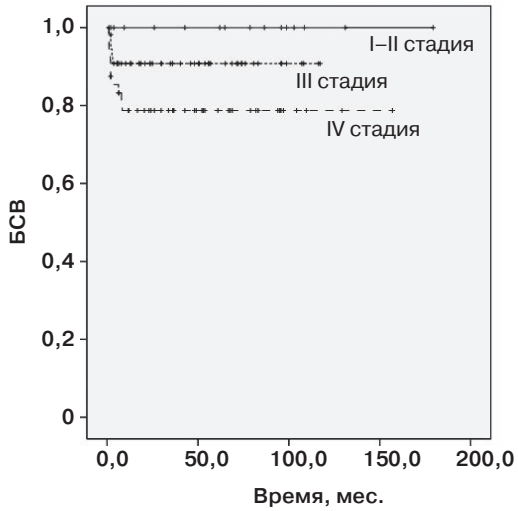

Рис. 8. Бессобытийная выживаемость в группах больных с различными стадиями лимфомы Беркитта (I–II [*n* = 16] и III–IV стадий [*n* = 49]; *p* = 0,04)

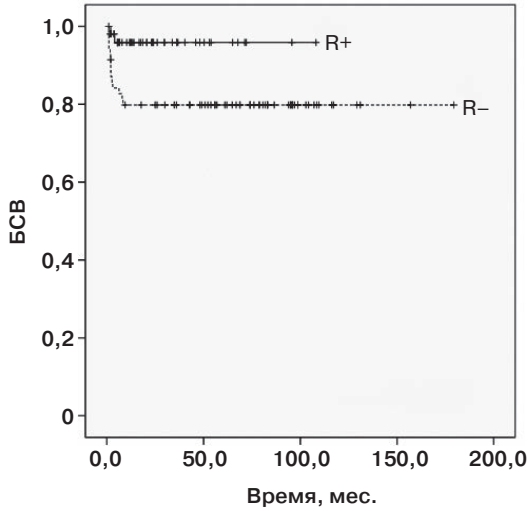

Рис. 9. Бессобытийная выживаемость больных с III–IV стадией лимфомы Беркитта в зависимости от включения в программы терапии ритуксимаба (R+ [*n* = 54], R– [*n* = 66]; *p* = 0,05)

Таблица 5. Причины летальности в различных группах терапии

	ЛБ-М-04 (n = 39)		R-CODOX-M/IVAC (n = 11)		B-NHL-BFM 90/95 (n = 27)		R-B-NHL-BFM 95 (n = 43)	
Причина	**абс.**	**%**	**абс.**	**%**	**абс.**	**%**	**абс.**	**%**
Рецидив	2	5,0	1	9	1	3,7	0	0,0
Прогрессирование на фоне терапии	2	5,0	1	9	2	7,4	1	2,3
Индукционная летальность	2	5,0	1	9	2	7,4	1	2,3
Летальность, не связанная с заболеванием и проводимым лечением	1	2,5	0	0	0	0,0	0	0,0

В ряде работ было показано, что подростковый возраст является неблагоприятным фактором прогноза, отрицательно влияющим на результаты терапии ЛБ [39, 40]. В нашем исследовании были подтверждены эти данные. Так, 7-летняя БСВ в группе подростков составила 79 ± 7,5 %, в группе молодых взрослых — 84,2 ± 6,5 %, у детей — 91,3 ± 3,8 % ($p > 0,05$). Проблема лечения подростков с ЛБ не решена. В нашем исследовании подростков было 29 (24,2 %) и все они лечились по разным программам.

Все пациенты подросткового возраста, которым проводилось лечение по программе R-B-NHL-BFM 95 остаются под наблюдением. Несколько ниже оказались результаты 3-летней БСВ при использовании программы R-CODOX-M/IVAC — 83,3 ± 15,2 %. В группах ЛБ-М-04 и B-NHL-BFM 90/95 3-летняя БСВ составила 67,6 ± 11,9 и 66,7 ± 19,2 % соответственно ($p > 0,05$). В связи с разным числом наблюдений в анализируемых группах можно говорить лишь о тенденции, подтверждение которой возможно в последующих исследованиях.

Причинами неудач терапии у части больных, включенных в настоящее исследование (n = 120), стали рецидивы заболевания (n = 4; 3,3 %) и прогрессирование на фоне противоопухолевой терапии (n = 6; 5 %). Летальность на этапе индукции составила 5 % (n = 6) и была обусловлена инфекционными осложнениями и синдромом лизиса опухоли (все больные с IV стадией и большой опухолевой массой). В 1 случае смерть наступила после падения с развитием субдуральной гематомы в период миелотоксического агранулоцитоза и тромбоцитопении в ПР основного заболевания (табл. 5).

Включение ритуксимаба не привело к повышению летальности, в т. ч. связанной с инфекционными осложнениями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфома Беркитта представляет собой крайне агрессивную зрелоклеточную опухоль из периферических В-клеток. Характерные черты ЛБ — высокая частота в детском и молодом возрасте, быстрая диссеминация опухоли и диагностика на поздних стадиях. Заболевание характеризуется преимущественной экстранодальной локализацией в брюшной полости, а также поражением костного мозга и ЦНС. Установлено, что с увеличением возраста повышается частота вовлечения в опухолевый процесс желудка и снижается частота поражения миндалин. При морфологическом исследовании выявлена картина мономорфной пролиферации лимфоидных клеток с базофильной цитоплазмой, нежно-сетчатым хроматином (в части ядер визуализируются ядрышки). Обилие макрофагов формирует картину «звездного неба». Иммунологически клетки опухоли отрицательны при реакции с Т-клеточными антигенами. На клетках ЛБ определялись CD19, CD20, CD10, sIgM, BCL-6, TCL1 при отсутствии BCL-2. Пролиферативная активность высокая (Ki-67 около 90–100 %).

У детей, как правило, встречается классический морфологический вариант ЛБ, который вызывает значительно меньше сложностей в дифференциальной диагностике с ДВКЛ. Кроме того, терапия ЛБ и ДВКЛ у детей проводится по единым программам — B-NHL-BFM 90/95 (± ритуксимаб), поэтому риск «не долечить» ЛБ или «перелечить» ДВКЛ отсутствует. У подростков и молодых взрослых лечение ЛБ и ДВКЛ проводится по разным химиотерапевтическим программам. При ЛБ применяется интенсивное блоковое многокомпонентное противоопухолевое лечение с обязательным интратекальным введением химиопрепаратов с целью профилактики поражения ЦНС (Hyper-CVAD, CODOX-M/IVAC, ЛБ-М-04). При ДВКЛ у взрослых основой лечения остается программа R-CHOP [10, 41, 42]. Данный факт диктует необходимость обязательной цитогенетической верификации диагноза ЛБ у пациентов из группы подростков и молодых взрослых. В сложных случаях ЛБ, когда иммуноморфологическая картина и клинические данные не позволяют исключить «double и triple hit» лимфомы, обязательно проведение FISH с исследованием перестроек генов *c-MYC*, *BCL2*, *BCL6*. Стандартное цитогенетическое исследование, выполняемое в спорных диагностических ситуациях, позволяет определить дополнительные хромосомные аберрации, роль которых в патогенезе и прогнозе продолжает изучаться. Перспективным диагностическим критерием может стать изучение активности miRNA (has-mir-20a, has-mir-17-5p has-mir-9), что позволит провести более точную диагностику ЛБ и ДВКЛ, особенно в случаях, когда при ЛБ не определяется транслокация с вовлечением протоонкогена *c-MYC*.

Современные протоколы ПХТ ЛБ являются многокомпонентными и высокоинтенсивными. Данный подход позволяет получить длительную БСВ у 74–95 % больных. Факторами неблагоприятного прогноза считаются поздние стадии заболевания и подростковый возраст больных. Включение ритуксимаба в педиатрические программы ПХТ позволяет нивелировать отрицательное влияние на показатели БСВ поздних стадий заболевания без повышения общей токсичности терапии, тогда как в программах лечения ЛБ взрослых роль ритуксимаба до настоящего времени не определена. Вопрос лечения больных подросткового возраста представляется крайне актуальным, что подтверждается широкими дискуссиями, проходящими в рамках мировых конгрессов по гематологии (конгресс, посвященный вопросам диагностики и терапии НХЛ у детей, подростков и молодых взрослых, Нью-Йорк, 2012 г.). Согласно представленным данным, лечение подростков должно проводиться по педиатриче-

ским программам, которые позволяют улучшить показатели выживаемости. На IV Международном евразийском конгрессе по гематологии (Турция, 2013 г.) в докладах Sabina Chiaretti и Mohammed Said было убедительно показано, что терапия острых лимфобластных лейкозов и лимфом у подростков и молодых взрослых должна проводиться по педиатрическим протоколам. И, наконец, наши данные подтверждают общемировые тенденции: 3-летняя БСВ у подростков, получавших лечение по программе R-B-NHL-BFM 95, существенно выше, чем при использовании протоколов, принятых во взрослой онкогематологии. Однако для окончательных выводов необходимо накапливать клинические данные.

Сложным остается вопрос выработки лечебной тактики при развитии рецидивов ЛБ. В нашем исследовании рецидивы развились у 3,3 % больных. Все рецидивы были ранними и диагностированы в течение 1–3 мес. после окончания программной терапии. Не решены вопросы противоопухолевого лечения резистентных форм ЛБ. В нашей работе резистентность констатирована у 5 % больных. Попытки включения ритуксимаба в программы терапии резистентных форм ЛБ, увеличения дозы метотрексата до 7000 мг/м^2 не привели к положительным результатам. В настоящее время активно ведется поиск новых таргетных препаратов. Проводятся клинические исследования гуманизированных анти-CD20-антител, конъюгированных с иттрием-90 (велтузумаб), анти-CD22-антител (эпратузумаб), что, возможно, повысит результаты лечения лимфомы Беркитта.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kasili E.G.* Paediatric malignancy in tropical Africa — a growing concern. East. Afr. Med. J. 1986; 63: 685–6.

2. *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(8): 2461–70.

3. *Ferry J.A.* Burkitt's Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. Oncologist 2006; 11: 375–83.

4. *Swerdlow S.H., Campo E., Lee H.N. et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoetic and Lymphoid tissues, 4th edn. Lyon: IARC Press, 2008: 439.

5. *Agugua N.E., Okeahialam T.* Malignant diseases of childhood seen at the University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu, Nigeria. East. Afr. Med. J. 1986; 63: 717–23.

6. *Oguonu T., Emodi E., Kaine W.* Epidemiologie of Burkitt's lymphoma in Enugu, Nigeria. Ann. Trop. Paediatr. 2002; 22: 369–74.

7. *Amusa Y.B., Adediran I.A., Akinpelu V.O. et al.* Burkitt's lymphoma of the head and neck region in a Nigeria tertiary hospital. East. Afr. J. Med. 2005; 24(3): 139–42.

8. *Kittivorapart J., Chinthammitr Y.* Incidence and risk factors of bone marrow involvement by non-Hodgkin lymphoma. J. Med. Assoc. Thai. 2011; 94(Suppl. 1): S239–45.

9. *Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н. и др.* Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение. Клин. онкогематол. 2009; 2(2): 137–46.

[*Baryakh Ye.A., Kravchenko S.K., Obukhova T.N., et al.* Burkitt's lymphoma: clinical presentation, diagnosis, management. Klin. onkogematol. 2009; 2(2): 137–47. (In Russ.)].

10. *Blum K.A., Lozansky G., Byrd J.* Adult Burkitt's leukemia and lymphoma. Blood 2004; 20: 32–7.

11. *Braziel R.M., Arber D.A., Slovac M.L. et al.* The Burkitt-like lymphoma: a Southwest Oncologie Group study delineating phenotypic, genotypic and clinical features. Blood 2001; 97(12): 3713–20.

12. *Martinez-Maza O., Breen E.C.* B-cell activation and lymphoma in patients with HIV. Curr. Opin. Oncol. 2002; 14: 528–32.

13. *Magrath I.T.* Malignant Non-Hodgkin's Lymphomas in Children. Pediatr. Oncol. 2002; 119: 661–705.

14. *Zeigler J.* Burkitt's lymphoma. N. Engl. J. Med. 1981; 305: 735–45.

15. *Kelly G., Bell A., Rickinson A.* Epstein-Barr virus-associated Burkitt lymphoma genesis selects for down-regulation of the nuclear antigen EBNA2. Nat. Med. 2002; 8(10): 1098–104.

16. *Гурцевич В.Э.* Роль вируса Эпштейна—Барр в онкогематологических заболеваниях человека. Клин. онкогематол. 2010; 3(3): 222–35.

[*Gurtsevich V.E.* Role of Epstein—Barr virus in human hematological malignancies. Klin. onkogematol. 2010; 3(3): 222–35. (In Russ.)].

17. *Magrath I.* Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. Br. J. Haematol. 2012; 156(6): 744–56.

18. *Croce C.* Role of chromosome translocations in human neoplasia. Cell 1987; 49(2): 155–6.

19. *Zech L., Haglund U., Nilsson K., Klein G.* Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Butkitt and non-Burkitt lymphomas. Int. J. Cancer 1976; 17: 47–56.

20. *Обухова Т.Н., Барях Е.А., Капланская И.Б. и др.* Выявление диагностических для лимфомы Беркитта транслокаций методом флюоресцентной *in situ* гибридизации на гистологических срезах парафиновых блоков. Тер. арх. 2007; 79(7): 80–3.

[*Obukhova T.N., Baryakh Ye.A., Kaplanskaya I.B., et al.* Detection of translocations typical for Burkitt's lymphoma using fluorescent hydrydization in situ in histological slices from paraffin blocks. Ter. arkh. 2007; 79(7): 80–3. (In Russ.)]

21. *Green T.M., Nielsen O., de Stricker K. et al.* High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma. Am. J. Surg. Pathol. 2012; 36(4): 612–9.

22. *Ben-Neriah S., Woods R., Steidl C. et al.* Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. Blood 2009; 114: 2273–9.

23. *Tagawa H., Ikeda S., Sawada K.* Role of microRNA in the pathogenesis of malignant lymphoma. Cancer Sci. 2013; 10; 121–6.

24. *Mead G.M., Sydes M.R., Walewski J. et al.* An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. Ann. Oncol. 2002; 13(8): 1264–74.

25. *Costa L.J., Xavier A.C., Wahlquist A.E. et al.* Trends in survival of patients with Burkitt lymphoma/leukemia in the USA: an analysis of 3691 cases. Blood 2013; 121(24): 4861–6.

26. *Fayad L., Thomas D., Romaguera J.* Update of the M.D.Anderson Cancer Center experience with hyper-CVAD and rituximab for the treatment of mantle cell and Burkitt-type lymphomas. Clin. Lymph. Myel. 2007; 8(2): 57–62.

27. *Rizzieri D.A., Johnson J.L., Byrd J.C. et al.* Efficacy and toxicity of rituximab and brief duration, high intensity chemotherapy with filgrastim support for Burkitt or Burkitt-like leukemia/lymphoma: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Study 10002 (abstract). Blood 2010; 116: Abstract 858.

28. *Dunleavy K., Pittaluga S., Wayne A.S. et al.* MYC+ aggressive B-cell lymphomas: A novel therapy of untreated Burkitt lymphoma (BL) and MYC+ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with DA-EPOCH-R (abstract). Ann. Oncol. 2011; 22(4): Abstract 71.

29. *Griffin T.C., Weitzman S., Weinstein H. et al.* 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 Childrens Oncology Group. Pediatr. Blood Cancer 2009; 52: 177–81.

30. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. *И.В. Поддубной, В.Г. Савченко.* М.: Медиа Медика, 2013: 102.

[Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod red. *I.V. Poddubnoy, V.G. Savchenko* (Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. Ed. by: *I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko*) M.: Media Medika, 2013: 102.]

31. *Барях Е.А., Валиев Т.Т., Яцков К.В. и др.* Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев. Гематол. и трансфузиол. 2007; 52(1): 41–3.

[*Baryakh Ye.A., Valiyev T.T., Yatskov K.V., et al.* Intensive therapy for Burkitt's lymphoma: presentation of two clinical cases. Gematol. i transfuziol. 2007; 1: 41–3. (In Russ.)].

32. *Барях Е.А., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М.* Лечение беркиттоподобной лимфомы взрослых. Тер. арх. 2006; 7: 53.

[*Baryakh Ye.A., Zvonkov Ye.Ye., Kremenetskaya A.M.* Management of adult Burkitt-like lymphoma. Ter. arkh. 2006; 7: 53. (In Russ.)].

33. *Rosenfeld A., Arrington D., Miller J. et al.* A review of childhood and adolescent craniopharyngiomas with particular attention to hypothalamic obesity. Pediatr. Neurol. 2014; 50(1): 4–10. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.09.003. Epub 2013 Nov 1.

34. *Senerchia A.A., Ribeiro K.B., Rodriguez-Galindo C.* Trends in incidence of primary cutaneous malignancies in children, adolescents, and young adults: A population-based study. Pediatr. Blood Cancer 2014; 61(2): 211–6. doi: 10.1002/pbc.24639. Epub 2013 Oct 30.

35. *Тур А.Ф., Тарасов О.Ф., Шабалов Н.П. и др.* Детские болезни, 2-е изд. М.: Медицина, 1985.

[*Tur A.F., Tarasov O.F., Shabalov N.P., et al.* Detskiye bolezni, 2-e izd. (Pediatric disorders. 2nd ed.) M.: Meditsina, 1985]

36. *Bleyer A., Viny A., Barr R.* Cancer in 15- to 29-year-olds by primary site. Oncologist 2006; 11(6): 590–601.
37. *Bleyer A.* Young adult oncology: the patients and their survival challenges. CA Cancer J. Clin. 2007; 57(4): 242–55.
38. *Wood W.A., Lee S.J.* Malignant hematologic diseases in adolescents and young adults. Blood 2011; 117: 5803–15.
39. *Sandlund J.T.* Should adolescents with NHL be treated as old children or young adults? Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr. 2007; 2007(1): 297–303.
40. *Cairo M.S., Sposto R., Gerrard M. et al.* Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkins lymphoma: results of FAB LMB 96 Study. J. Clin. Oncol. 2012; 30(4): 387–93.
41. *Coiffier B.* State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 2005; 23(26): 6387–93.
42. *Pfreundschuh M., Trumper L., Osterborg A. et al.* CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MinT). Lancet Oncol. 2006; 7(5): 379–91.

Т.Т. Валиев — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов
Е.А. Барях — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии
П.А. Зейналова — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов
А.М. Ковригина — доктор биологических наук, заведующая отделением патологической анатомии
С.К. Кравченко — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-клиническим отделением химиотерапии гематологических заболеваний и интенсий лабораторией кардиологии
Н.А. Фалалеева — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов
А.И. Сендерович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии отделения патологической анатомии опухолей человека
И.Н. Серебрякова — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории (группа детской гемоцитологии) централизованного клинико-лабораторного отдела
И.В. Каминская — кандидат медицинских наук, заведующая рентгено-диагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и терапии опухолей у детей
А.С. Левашов — врач отделения химиотерапии гемобластозов
Г.Л. Менткевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением трансплантации костного мозга
Адрес для переписки: Т.Т. Валиев, 115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация, тел.: +7 (499) 3244287, e-mail: timurvaliev@mail.ru