

Evolution of concepts for diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma

T.T. Valiyev¹ and Ye.A. Baryakh²

ABSTRACT

The issues of diagnosis and treatment of the most aggressive lymphoid tumor, namely, Burkitt's lymphoma (BL), are presented in the historical context. The clinical and laboratory features of endemic and sporadic BL variants are described. Possible mechanisms of Epstein-Barr virus and *Plasmodium falciparum* involvement in BL pathogenesis are suggested. Also, the morphologic, immunologic and cytogenetic BL diagnostic criteria are described. Based on molecular and genetic features, the issues of differential diagnosis with the heterogeneous group of diffuse large B-cell and highly aggressive mature B-cell lymphomas with additional proto-oncogene aberrations («double hit» and «triple hit» lymphomas) are presented. BL therapy and the role of rituximab in it is emphasized.

Keywords: Burkitt's lymphoma, clinical presentation, diagnosis, treatment.

Accepted December 7, 2013

¹ Pediatric Oncology and Hematology Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS

115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation

² Hematology Research Center, RF MH

125167, Novyy Zыkovskiy pr., d. 4a, Moscow, Russian Federation

T.T. Valiyev, PhD, Chief scientific worker, Department of chemotherapy for hematological malignancies

Ye.A. Baryakh, PhD, Chief scientific worker, Department of chemotherapy for hematological disorders and intensive therapy

Correspondence should be sent to T.T. Valiyev

115478, Kashirskoye shosse, d. 24, Moscow, Russian Federation

Tel.: +7 (499) 3244287, e-mail: timurvaliyev@mail.ru

Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта

Т.Т. Валиев¹, Е.А. Барях²

РЕФЕРАТ

В историческом аспекте освещены вопросы диагностики и лечения наиболее агрессивной лимфоидной опухоли — лимфомы Беркитта (ЛБ). Представлены клинико-лабораторные особенности эндемического и спорадического вариантов ЛБ. Описаны возможные механизмы участия вируса Эпштейна—Барр и *Plasmodium falciparum* в патогенезе опухоли. Приведены основные морфологические, иммунологические и цитогенетические диагностические критерии. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики с гетерогенной группой диффузных В-крупноклеточных лимфом и высокоагрессивными зрелоклеточными лимфомами из В-клеток с дополнительными aberrациями протоонкогенов («double hit» и «triple hit» лимфомы). Отдельное внимание в статье уделено вопросам терапии ЛБ и месту в ней ритуксимаба.

Ключевые слова:

лимфома Беркитта, клиника, диагностика, лечение.

Принято в печать: 7 декабря 2013 г.

ВВЕДЕНИЕ

В 2013 г. исполнилось 55 лет со времени первого описания Денисом Беркиттом опухоли лицевого скелета у детей — аборигенов Уганды. За этот сравнительно короткий период времени крайне агрессивная опухоль, названная в честь ученого, впервые ее описавшего, прошла удивительный путь от потенциально смертельной злокачественной опухоли до заболевания, при котором возможно излечение у подавляющего числа больных.

В XIX в. впервые приводятся описания опухолевого поражения лицевого скелета у детей — аборигенов Уганды (1897), но только через 60 лет благодаря работам английского хирурга Дениса Беркитта данная опухоль была выделена в качестве самостоятельной нозологической формы (1958) [1]. Через 5 лет в литературе появляется термин «опухоль Беркитта»

(по имени её первооткрывателя), а затем — «лимфома Беркитта».

Попытки описания гистологической структуры опухоли принадлежат G.T. O'Снопог (1967), который охарактеризовал увиденные изменения в препарате как лимфобластную пролиферацию клеток в окружении большого числа гистиоцитов [2]. В 1964 г. была установлена связь лимфомы Беркитта (ЛБ) и вируса, относящегося к семейству γ -герпесвирусов, рода лимфокриптовирусов [3, 4]. В образцах опухоли, привезенных Д. Беркиттом из Уганды, при электронной микроскопии Майкл Энтони Эпштейн и Ивонна Барр обнаружили вирусные частицы, позже получившие название вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) [5]. Данное открытие положило начало активному изучению роли вирусов в патогенезе лимфом.

Спорадический вариант ЛБ в эндемической зоне был описан в 1965 г.

¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН

115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, Москва

125167, Новый Зыковский пр., д. 4а, Москва, Российская Федерация

[6]. По мере накопления клинических, морфологических, а затем иммунологических и цитогенетических данных менялась терминология этой высокоагрессивной лимфомы, но, несмотря на смену классификаций, в обозначении нозологической формы всегда присутствовало имя ее первооткрывателя. Так, термином «недифференцированная, типа Беркитта» была обозначена ЛБ в классификации Н. Rapaport (1966) [7], «злокачественная лимфома из мелких клеток с нерасщепленными ядрами, типа Беркитта» — в рабочей формулировке NCI (1982) [8], «лимфома высокой степени злокачественности типа Беркитта» — в Кильской классификации (1992) [9]. В REAL-классификации (1994) [124] с дополнениями (1997) и классификации ВОЗ (2001) опухоль обозначена как лимфома/лейкоз Беркитта [10]. В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008) перестали выделять беркиттоподобную лимфому и ранее отмеченные атипичные варианты опухоли с учетом всего спектра иммуноморфологических, молекулярно-биологических и цитогенетических характеристик стали обозначать как «В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, занимающая промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной и лимфомой Беркитта» [11].

В настоящее время выделяют три варианта ЛБ: эндемический, спорадический и ассоциированный с иммунодефицитом (при ВИЧ-инфекции и развивающийся после трансплантации органов) [11].

ВАРИАНТЫ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

Эндемический вариант

Эндемический вариант ЛБ (эЛБ) в структуре онкологической заболеваемости детского населения Уганды, стран Центральной Африки, Новой Гвинеи и Колумбии [12–14] составляет 40–60 % всех новообразований у детей [15]. Частота эЛБ составляет 100 случаев на 1 000 000 детского населения. Среди больных значительно преобладают мальчики в возрасте 4–8 лет [16]. Дети моложе 3 и старше 14 лет болеют крайне редко [12].

Приблизительно 95–100 % случаев эЛБ связаны с ВЭБ [17, 18]. После проникновения ВЭБ в организм человека происходит активация цитотоксических лимфоцитов, которые регулируют продукцию вирусных белков и онкогенные свойства ВЭБ, что лежит в основе выделения трех типов латенции (от лат. *latens* [*latentis*] — скрытый, невидимый) ВЭБ. При 0 типе латенции активность вируса значительно снижена, происходит синтез некодирующей вирусной РНК. Латенция I типа характеризуется синтезом кодирующих РНК и экспрессией ядерного антигена I типа. При II типе латенции кроме кодирующих РНК происходит синтез латентных мембранных белков. По мере снижения иммунного надзора ВЭБ начинает экспрессировать весь латентный набор генов и мембранных белков, что характеризуется как III тип латенции [19–21]. Длительная персистенция ВЭБ в организме и накопление дополнительных онкогенных событий способствуют вирус-обусловленной трансформации В-клеток через III тип латенции [22], когда преимущество в экспрессии получает большинство вирусных белков и происходит подавление активности протеина 2 — одного из основных супрессоров протоонкогена *c-MYC*. В других экспериментальных работах авторы приводят данные о возможности

лимфомогенеза через I тип латенции, при котором происходит активный синтез EBNA-1, способствующего перестройкам генов иммуноглобулинов, играющих важную роль в патогенезе ЛБ [23].

Помимо вирусной ДНК в В-клетках обнаруживаются некодирующие РНК ВЭБ [24]. Поликлональная популяция инфицированных В-лимфоцитов содержит множество копий ВЭБ с разной длиной концевых повторов, в то время как моноклональная пролиферация В-лимфоцитов — один тип эписомальной формы вируса, в связи с чем концевые повторы имеют одинаковую длину. По данному признаку можно судить о клональности пролиферирующих В-клеток, вызванной ВЭБ [25]. Если В-клеточная опухоль клональна по генам иммуноглобулинов, но поликлональна по концевым повторам ВЭБ, значит, вирусному инфицированию подверглись клональные В-лимфоциты. Если пролиферирующие В-клетки клональны по концевым повторам ВЭБ, то, вероятно, инфекция ВЭБ предшествовала развитию опухоли. Клональный характер концевых повторов ВЭБ при ЛБ показывает, что инфекция предшествует развитию опухоли, однако окончательная роль вируса остается неясной [26].

ВЭБ защищает клетки от апоптоза за счет экспрессии белка LMP-1, который, в свою очередь, активирует онкоген *BCL2*, блокирующий апоптоз [27]. Возможно, дополнительным фактором для возникновения ЛБ служит продукт гена-супрессора опухолевого роста *P53*. Возникновение мутаций в этом гене может приводить к нивелированию антионкогенного действия *P53*. Мутации *TP53* выявляются в 30–40 % случаев ЛБ вне зависимости от варианта [28]. При ЛБ нормальный аллель гена *TP53* теряется, вероятно, за счет мелких делеций на хромосоме 17, где этот ген расположен, поскольку цитогенетически выявляемые делеции короткого плеча хромосомы 17, как правило, не обнаруживают [29].

Исследования Д. Беркитта свидетельствовали о возможной роли *Plasmodium falciparum* в патогенезе ЛБ в качестве кофактора, поскольку малярия диагностируется у большинства детей с эЛБ. Отмечен рост заболеваемости эЛБ в период вспышек малярии [30, 31]. Одним из возможных путей лимфомогенеза является активация поликлональной В-клеточной пролиферации под действием *Plasmodium falciparum* и стимуляция ВЭБ-инфицированных В-клеток, в результате чего появляются цитогенетические aberrации с вовлечением гена *c-MYC*. Другим фактором, способствующим развитию ЛБ, служит подавление ВЭБ-специфического Т-клеточного звена иммунитета под действием *Plasmodium falciparum* и активное увеличение количества копий ВЭБ.

Помимо клеточного звена иммунитета большое значение в противовирусном ответе организма принадлежит гуморальным факторам. Так, было показано, что при вирусной инвазии происходит повышение сывороточных IgM, титр которых со временем снижается и повышается титр IgG. Одним из антител, отражающих репликативную активность ВЭБ, считается трансактивационный антиген Z, титр которого резко возрастает при переходе ВЭБ из латентного состояния в активное. Увеличение титра антигена Z было обнаружено в случаях инфицирования *Plasmodium falciparum*, что косвенно позволяет судить о повышении вирусной нагрузки и возможной опухолевой трансформации В-лимфоцитов. Еще один из механизмов

активации В-клеточной пролиферации под действием *Plasmodium falciparum* реализуется через его цистеинсодержащий домен протеина 1, обладающего помимо активационного антиапоптотическим свойством, а также реактивационным действием в отношении ВЭБ [32, 33]. Кроме того, стимуляция Toll-подобного рецептора 9 под действием *Plasmodium falciparum* способствует активации цитидиндезаминазы, которая активирует мутации генов гипервариабельных участков иммуноглобулинов и обеспечивает переключение синтеза иммуноглобулинов с одного класса на другой. Была установлена роль цитидиндезаминазы в транслокациях генов цепей иммуноглобулинов, в т. ч. с участием гена *MYC* [34]. Следует отметить, что при проведении профилактических мероприятий и противомаларийной терапии отмечено снижение частоты эЛБ в данных географических регионах [35].

При эЛБ часто диагностируется поражение костей лицевого скелета (65–80 %): верхней и нижней челюстей, орбиты, рото- и носоглотки, а также мягких тканей лица [12, 36]. Рентгенологические признаки поражения челюсти включают участки разрыхления, нарушения костной трабекулярной структуры, очаги остеолитической деструкции, дефекты надкостницы [31]. Органы брюшной полости вовлекаются в опухолевый процесс при эЛБ в 40–55 % случаев [37]. Поражение костного мозга у детей наблюдается в 10 % случаев [38], у взрослых — около 25 % [39]. Поражение ЦНС в дебюте заболевания имеет место у 30–34 % детей [40]. В то же время при исследовании материала аутопсии поражение ЦНС выявлено в 84 % случаев [41]. Наиболее частым проявлением вовлечения ЦНС бывает нейролейкоз (40 %), возможно опухолевое поражение спинного мозга (40 %) и поражение черепно-мозговых нервов (32 %) [42]. При исследовании ликвора в большинстве случаев выявляется повышение уровня белка, при нейролейкозе — опухолевый цитоз. Опухолевые очаги в веществе головного мозга при эЛБ встречаются крайне редко, как правило, у ВИЧ-инфицированных пациентов [43]. К другим редко вовлекаемым органам относятся гонады, щитовидная железа, слюнные железы, почки, молочные железы [44].

Спорадический вариант

Для спорадического варианта ЛБ (сЛБ), когда опухоль диагностируется в эндемичной зоне, характерна типичная иммунологическая и цитогенетическая картина. У детей сЛБ составляет 30–50 % всех лимфом, соотношение мальчиков/девочек 2,5:1, средний возраст 10–12 лет [45]. В виде единичных наблюдений в литературе описаны случаи сЛБ у детей раннего возраста [46–48]. Среди взрослых заболевание чаще диагностируется у мужчин (медиана возраста 30 лет). В отличие от эндемического варианта только 30 % случаев сЛБ связаны с ВЭБ [37]. У взрослых пациентов сЛБ составляет 1–2 % всех лимфом [49]. При сЛБ отмечен ряд клинических особенностей. Наиболее часто при сЛБ наблюдается поражение илеоцекального отдела кишечника, лимфатических узлов брыжейки, а также желудка (последний у детей вовлекается в опухолевый процесс крайне редко), поперечной ободочной кишки, восходящего и нисходящего отделов толстой кишки, брюшины и лимфатических узлов забрюшинного пространства, печени и селезенки. Диагностика поражений органов и систем при ЛБ проводится с использованием УЗИ, рентгеновской КТ и МРТ

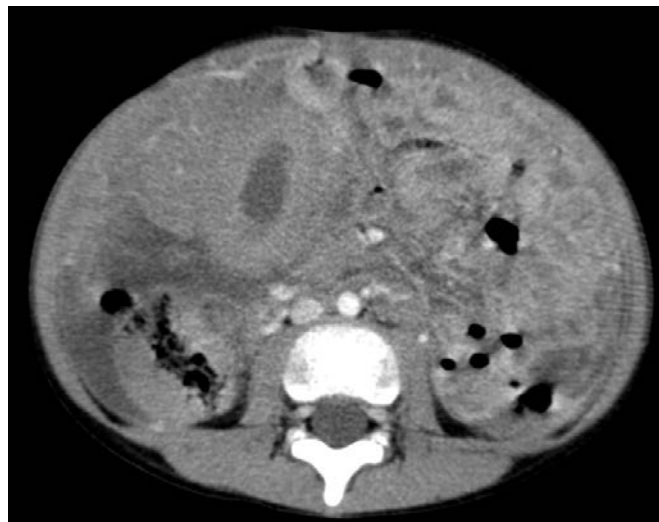


Рис. 1. Лимфома Беркитта. Рентгеновская компьютерная томограмма брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием. Свободная жидкость в брюшной полости, утолщение стенок тонкой и толстой кишки. Утолщена и инфильтрирована брыжейка тонкой кишки

(рис. 1). В случаях поражения желудка и кишечника выполняют эндоскопические методы с биопсией опухолевой ткани.

Типично вовлечение ЦНС, гонад, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов, гораздо реже — периферических [50]. У взрослых пациентов поражение лимфатических узлов наблюдается чаще, чем у детей [51]. Органы средостения вовлекается редко [52].

Опухолевое поражение ЦНС при ЛБ выявляется у 15–25 % детей [37, 53]. Факторами риска поражения ЦНС (особенно в виде нейролейкоза) считаются специфическая инфильтрация носоглотки и придаточных пазух носа, орбиты, гонад, костного мозга, молочных желез и костей лицевого скелета. К другим предрасполагающим причинам относятся IV стадия, высокий международный прогностический индекс (ИПИ), наличие более одного экстранодального поражения, повышенная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке [54–56]. Первичное поражение спинного мозга при сЛБ встречается значительно реже, чем при эЛБ. У детей описаны единичные наблюдения [57–60].

Поражение костного мозга при сЛБ у детей наблюдается в 20–35 % случаев, ЦНС — в 20–25 % [37].

Как правило, анамнез заболевания короткий и составляет несколько недель. Поскольку одной из наиболее частых локализаций сЛБ бывает брюшная полость, то заболевание может дебютировать с клинической картины «острого живота» и больные госпитализируются в хирургические стационары, где при дообследовании обнаруживается опухоль, вовлекающая несколько органов брюшной полости, могут выявляться признаки асцита. Возможно развитие желудочно-кишечного кровотечения за счет специфической инфильтрации желудка и/или кишечника [61]. Описаны случаи изолированного поражения брюшины [62], прямой кишки [63], заднего прохода [64], сердца [65], яичников [66], дебюта заболевания с нейролейкоза [67]. В редких случаях при сЛБ поражаются кости лицевого скелета (верхняя и нижняя челюсти, орбита), мягкие ткани лица [68, 69], вальдейерово кольцо [70], рото- и/или носоглотка [71].

У большинства пациентов, поступающих в специализированный стационар, клиническая картина ЛБ уже настолько выражена, что позволяет установить диагноз при первичном осмотре больного. Как правило, состояние больных тяжелое или крайне тяжелое, что обусловлено лимфопролиферативным и интоксикационным синдромами: большой опухолевой массой, III–IV стадией заболевания, истощением вплоть до кахексии, выраженной потливостью, фебрильной лихорадкой [72]. Большая опухолевая масса и поздние стадии заболевания являются результатом быстрой диссеминации ЛБ, обусловленной высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток. Возможны электролитные нарушения за счет острой почечной недостаточности (ОПН), развивающейся при специфическом поражении почек и/или сдавлении опухолевым конгломератом мочевых путей с появлением постренальной анурии [73]. Кроме того, описаны случаи спонтанного лизиса опухоли, как результат — множественные отклонения в биохимическом анализе крови.

Лимфома Беркитта, ассоциированная с иммунодефицитом

У детей ВИЧ-ассоциированная ЛБ встречается редко. В литературе представлено описание нескольких наблюдений ЛБ у детей до 3 лет, инфицированных ВИЧ от матери [74]. ВЭБ выявляется в 30–40 % случаев ВИЧ-ассоциированной сЛБ, тогда как эЛБ практически всегда ВЭБ-положительна [75]. На момент выявления ЛБ бессимптомное течение ВИЧ-инфекции (без снижения числа лимфоцитов CD4+) наблюдается более чем у половины пациентов (52 %), сниженный уровень CD4 — у 26 %, манифестный синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) — у 22 %. Риск развития лимфомы прямо пропорционален длительности глубокого иммунодефицита [76, 77]. У взрослых ВИЧ-инфицированных больных частота ЛБ достигает 40 % всех неходжкинских лимфом (НХЛ), встречающихся при ВИЧ-инфекции, и это в 1000 раз чаще, чем в общей популяции [78, 79].

ВИЧ, подобно *Plasmodium falciparum*, стимулирует поликлональную активацию В-клеток и способствует их избыточной пролиферации. ВИЧ инициирует развитие лимфомы не напрямую, а опосредованно через цитокиновые нарушения, длительную антигенную стимуляцию и подавление функции иммунологического контроля [80]. Частота возникновения ЛБ в 23 раза выше у лиц, перенесших трансплантацию печени, сердца и почек. Как правило, ЛБ диагностируется у этой категории пациентов через 3–8 лет после проведенной трансплантации [81].

Данный вариант ЛБ чрезвычайно агрессивный, и уже на момент диагностики устанавливается преимущественно IV стадия заболевания.

Для варианта, ассоциированного с иммунодефицитом, как при ВИЧ-инфекции, так и после трансплантации органов (в результате применения иммуносупрессивных препаратов) характерны генерализованная лимфаденопатия, вовлечение в процесс селезенки, частое поражение костного мозга (30–38 %), наличие В-симптомов [82]. Как правило, иммуноморфологическая и цитогенетическая картина ЛБ, ассоциированной с иммунодефицитом, не имеет специфических особенностей [83].

Лейкемический вариант

В классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008) лейкемический вариант ЛБ упоминается отдельно, что обусловлено большой практической значимостью данного этапа течения заболевания. К сожалению, многие врачи при обнаружении в костном мозге более 25 % опухолевых клеток типа бластных начинают лечить лейкемический вариант ЛБ по программам острого лимфобластного лейкоза, что признается ошибочным. Следует помнить, что терапия острого лимфобластного лейкоза, клеточный субстрат которого составляют лимфобласты типа L3, экспрессирующие CD10, CD19, CD20, CD22, CD79a, sIgM, BCL6, в отсутствие маркеров клеток-предшественниц (CD34 и TdT), а также при обнаружении реаранжировок гена *c-MYC* проводится по многокомпонентной блоковой программе.

В большинстве случаев (70 %) поражение костного мозга сочетается с опухолевой инфильтрацией органов брюшной полости. Примерно, в 2 раза чаще отмечено поражение ЦНС при лейкемическом варианте ЛБ. Реже происходит вовлечение печени, органов грудной клетки, селезенки и почек. При лейкемическом варианте ЛБ у взрослых больных поражение почек сопровождается развитием ОПН, требующей проведения гемодиализации [84]. У детей с лейкемическим вариантом ЛБ и поражением почек достоверной корреляции с необходимостью гемодиализации не получено.

При лейкемическом варианте ЛБ опухолевые клетки в крови обнаруживаются у 20 % больных. В биохимическом анализе крови помимо электролитных нарушений, изменений показателей азотистого обмена отмечается увеличение активности ЛДГ (описаны случаи, когда уровень ЛДГ сыворотки превышал нормальные значения более чем в 60 раз). Поражение костного мозга при ЛБ считается прогностически неблагоприятным фактором, при котором 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет около 80 %. При включении ритуксимаба в программы лечения ЛБ у детей неблагоприятное влияние на прогноз заболевания поражения костного мозга нивелируется [85].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

Гистологическая картина ЛБ представлена диффузной пролиферацией мономорфной популяции лимфоидных клеток, которые тесно прилегают друг к другу («слипчивые»). Форма ядра опухолевых клеток округлая или овальная. В ядре обнаруживается несколько базофильных нуклеол (рис. 2). В основе характерной картины «звездного неба» лежит способность макрофагов фагоцитировать апоптотические тельца [86], которые в большом количестве образуются при ЛБ. Следует отметить, что картина «звездного неба» не является строго специфичной для ЛБ, а характерна для большинства лимфом с высоким пролиферативным индексом.

Цитологическая картина классической ЛБ представлена мономорфным клеточным составом: опухолевые клетки мелкие, с бластной структурой хроматина, в большинстве из них визуализируются нуклеолы. Цитоплазма интенсивно базофильная, с выраженной вакуолизацией. В цитологических препаратах обращает на себя внимание обилие макрофагов и митозов (рис. 3).

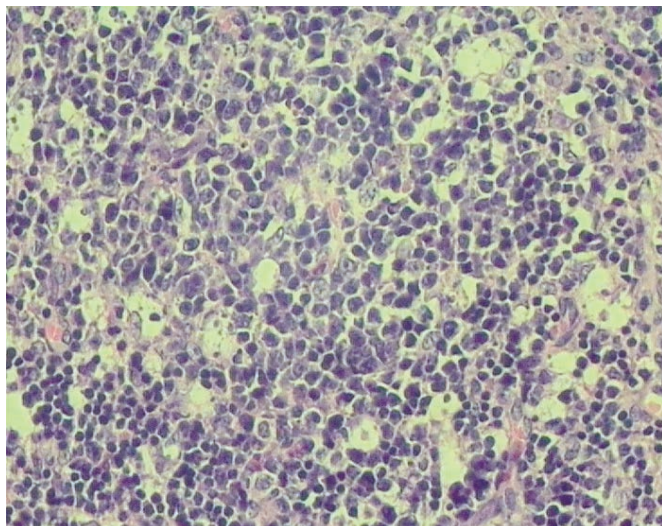


Рис. 2. Лимфома Беркитта. Биоптат опухоли стенки толстой кишки. Классическая картина опухоли с многочисленными макрофагами, создающими эффект «звездного неба». Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

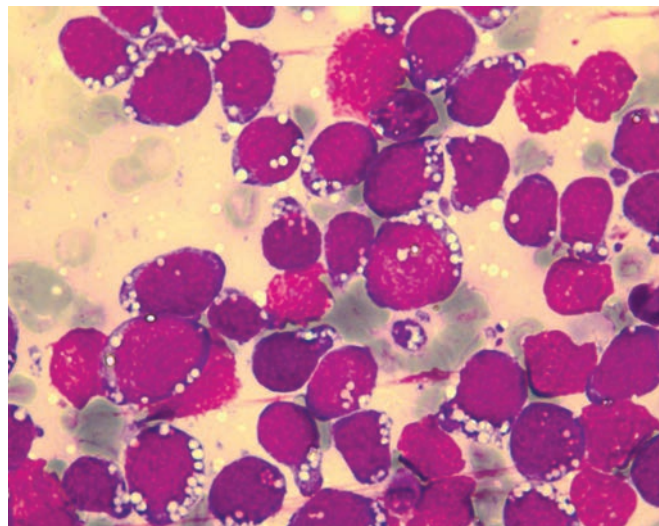


Рис. 3. Лимфома Беркитта. Цитологическая картина (описание в тексте). Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

Имунофенотип опухолевых клеток определяется методами иммуногистохимии, иммунофлюоресценции или проточной цитофлюориметрии (при исследовании пораженного костного мозга, асцитической или плевральной жидкости, ликвора). Опухолевые клетки sIgM+ экспрессируют В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a), BCL6, CD10 при отсутствии BCL2, Т-клеточных маркеров CD3, CD5, CD7 и антигенов клеток-предшественниц CD34, TdT [87]. Проллиферативный потенциал опухолевых клеток чрезвычайно высок и приближается к 100 % [56].

Происхождение опухолевого субстрата из клеток герминального центра лимфоидного фолликула подтверждается экспрессией CD10 и BCL6 [87, 88].

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

В 1976 г. Lore Zech впервые обнаружила транслокацию $t(8;14)(q24;q32)$ при ЛБ [89], в результате которой ген *c-MYC* реаранжирован почти в 100 % случаев [56]. Перестройка локусов гена *c-MYC* (8q24) и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (14q32) определяется в 80 % случаев [48, 90]. Значительно реже встречаются перестройки *c-MYC* с локусами генов легких цепей иммуноглобулинов — варианты транслокации. В 15 % случаев выявляется транслокация $t(8;22)(q24;q11)$ — перестройка с локусом λ -цепи иммуноглобулинов [91] и в 5 % — транслокация $t(2;8)(p12;q24)$ — перестройка с локусом κ -цепи иммуноглобулинов. Характерные цитогенетические aberrации обычно определяются методами стандартного цитогенетического исследования и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) (рис. 4). Анализируя дополнительные цитогенетические aberrации при ЛБ у детей, подростков и молодых взрослых, было установлено, что связанных с возрастом изменений кариотипа опухолевых клеток не выявлено. Тем не менее определена прогностическая роль дополнительных хро-

мосомных перестроек при ЛБ. Так, у взрослых больных перестройки, затрагивающие хромосому 17, сопровождаются снижением показателей выживаемости, тогда как у детей цитогенетическими факторами неблагоприятного прогноза служат aberrации, вовлекающие регионы 22q и 13q.

В 10 % классической ЛБ не удается обнаружить реаранжировки *c-MYC*. Анализ особенностей данных вариантов ЛБ показал, что экспрессия *c-MYC* регулируется на посттранскрипционном и эпигенетическом уровнях. Один из основных белков, контролирующих активность *c-MYC*, — транскрипционный фактор E2F1, функционально связанный с системой микроРНК (miRNA), роль которых в патогенезе ЛБ активно изучается. МикроРНК вовлечены в процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Посредством микроРНК происходит активация или подавление функций ключевых онкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста [92]. Обнаружено множество микроРНК, воздействующих на различные гены. Среди них выделены *has-mir-20a*, *has-mir-17-5p*, *has-mir-9*, регулирующие активность *c-MYC* посредством взаимодействия с транскрипционным фактором E2F1. Повышенная активность *has-mir-20a*, *has-*

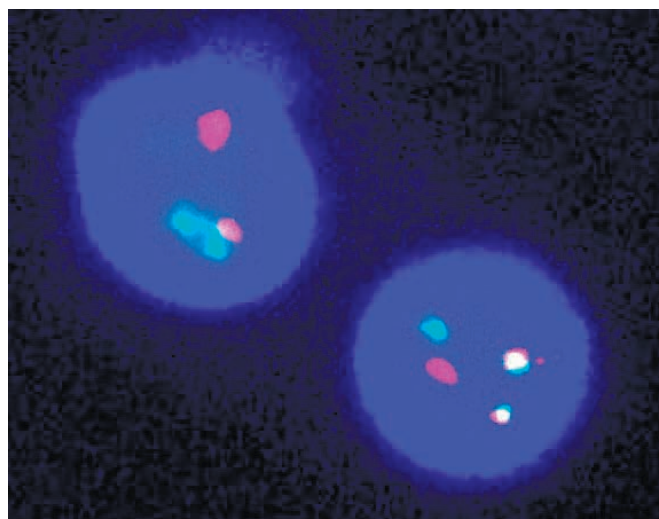


Рис. 4. Транслокация $t(8;14)(q24;q32)$. Исследование FISH, $\times 1000$

miR-17-5p обнаруживается во всех случаях ЛБ независимо от наличия или отсутствия транслокаций с вовлечением *c-MYC*. В то же время has-miR-9 может вызывать гиперэкспрессию *c-MYC* в отсутствие транслокации с вовлечением протоонкогена *c-MYC*. При диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) отмечена высокая активность has-miR-9, тогда как в случаях ЛБ с отсутствием транслокаций, вовлекающих *c-MYC*, активность has-miR-9 низкая. Особенности экспрессии has-miR-9 при ДВКЛ и ЛБ может в перспективе служить дифференциально-диагностическим критерием. Одним из триггерных факторов, активирующих микроРНК, является ВЭБ. Характер взаимодействия ВЭБ и микроРНК продолжает изучаться.

Высказывается предположение, что транслокаций с вовлечением гена *c-MYC* недостаточно для опухолевой трансформации клетки. Аберрации, затрагивающие *c-MYC*, вероятно, могут быть первичным событием в лимфогенезе, для окончательного завершения которого необходима активация сигнальных путей с участием фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и циклина D3 [93].

Помимо известных транслокаций при ЛБ обнаружено еще около 70 мутаций генов (таких, как *ID3*, *GNA13*, *RET*, *PIK3R1*, *SWI/SNF*, *ARID1A*, *SMARCA4* и др.), прогностическая и диагностическая ценность которых в настоящее время активно изучается [94].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

Дифференциальную диагностику ЛБ следует проводить с ДВКЛ, поскольку у взрослых больных программы лечения отличаются, что диктует необходимость привлечения всех современных методов диагностики для установления достоверного иммуноморфологического варианта опухоли. Терапия ЛБ и ДВКЛ у детей проводится по единому протоколу для НХЛ из зрелых В-клеток. Тем не менее случаи рецидивов и резистентного течения зрелоклеточных В-НХЛ заставляют проводить цитогенетическое исследование опухолевых клеток, иммуногистохимический анализ с изучением сигнальных путей, белков лекарственной устойчивости и опухолевой прогрессии, что позволяет в ряде случаев объяснить рефрактерное течение опухолевого процесса.

При цитологическом исследовании опухолевого субстрата ДВКЛ характерны более выраженные явления атипизма и полиморфизма опухолевых клеток. Опухолевый субстрат представлен гетерогенной популяцией лимфоидных клеток среднего и крупного размера с округло-овальными ядрами и нежно-сетчатой структурой хроматина. Цитоплазма опухолевых клеток базофильная, вакуолизация встречается редко (рис. 5).

Гистологически при ДВКЛ выделяют центробластный, иммунобластный, анапластический, плазмобластный варианты и вариант, богатый Т-клетками/гистиоцитами.

Иммунофенотип ДВКЛ характеризуется наличием зрелоклеточных В-линейных маркеров (CD19, CD20, CD22, CD79a), пролиферативная активность составляет 60–80 % (хотя описаны случаи ДВКЛ с крайне высокой пролиферативной фракцией, достигающей 95–100 %). Редко (около 5 %) обнаруживается экспрессия CD5 при отсутствии циклина D1. В половине случаев определяются CD10, BCL2 и BCL6 [11].

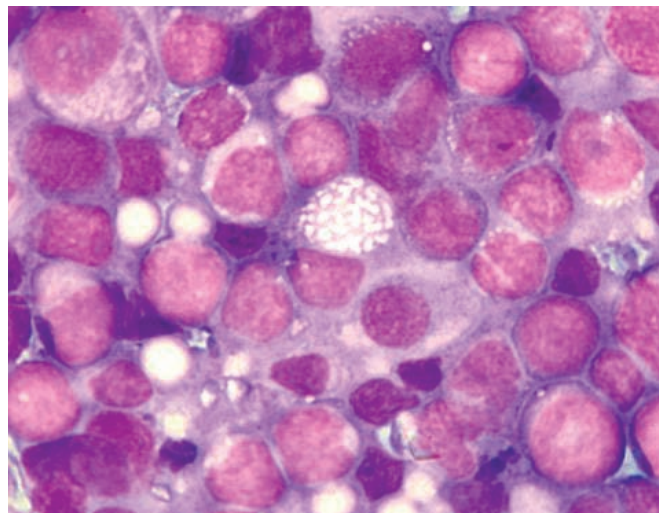


Рис. 5. Диффузная В-крупноклеточная лимфома. Цитологическая картина (описание в тексте). Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$

При цитогенетическом исследовании в 30 % случаев выявляют транслокацию t(14;18)(q32;q21) и различные аномалии, затрагивающие 3q27. Достаточно редко обнаруживается t(2;17)(p23;q23).

Перестройки гена *c-MYC* не являются строго специфичными для ЛБ. Приблизительно в 5–10 % случаев ДВКЛ определяются реаранжировки *c-MYC*, что считается фактором неблагоприятного прогноза [95].

Дальнейшее изучение цитогенетических перестроек, затрагивающих гены *MYC*, *BCL2* и *BCL6*, позволило выделить в группе высокоагрессивных В-клеточных лимфом неклассифицируемую В-клеточную лимфому, занимающую промежуточное положение между ЛБ и ДВКЛ. При данном варианте лимфомы в дополнение к возможным реаранжировкам гена *c-MYC* обнаруживаются дополнительные перестройки, затрагивающие *BCL2* или *BCL6*. Кроме неклассифицируемой В-клеточной лимфомы, занимающей промежуточное положение между ЛБ и ДВКЛ, реаранжировки *MYC/8q24* и *IGH-BCL2/t(14;18)(q32;q21)* выявляют при ДВКЛ, ЛБ, фолликулярной лимфоме, В-лимфобластной лимфоме. На основании цитогенетических перестроек, происхождения из клеток герминального центра, повышения ЛДГ сыворотки более 2 норм, крайне агрессивного течения заболевания, частого поражения костного мозга и ЦНС, необходимости проведения высокоинтенсивной химиотерапии и плохого ответа на лечение [96] данные варианты В-клеточных НХЛ были объединены в группу «double-hit» лимфом (ДХЛ).

Одним из наиболее частых сочетаний цитогенетических событий при ДХЛ бывают одновременные аберрации с вовлечением *MYC* и *BCL2*. Кроме того, при ДХЛ часто встречаются комплексные изменения кариотипа в виде увеличения/уменьшения общего количества хромосом, дополнительные транслокации: t(1;3)(p32;q26.2), t(2;17)(q13;q21), t(3;5)(p12;q12), а также инверсии и делеции. В 13–36 % случаев выявляют дополнительные аберрации, затрагивающие локусы 3q27, 17p13 и 1p36 [97]. Примерно, в 15 % случаев при иммуногистохимическом исследовании не обнаруживается белок BCL2, несмотря на обнаружение гена *BCL2* методом FISH. Объясняется данный факт тем, что в результате различных цитогене-

СТАДИИ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

тических aberrаций, вовлекающих *BCL2*, происходит синтез изоформ белка *BCL2* и применяемое в большинстве иммуногистохимических исследований анти-*BCL2*-антитело (моноклональное антитело 124; DAKO) может не взаимодействовать с рядом изоформ данного анти-апоптотического белка [98]. Частота этого варианта ДХЛ составляет 2–4 % всех В-клеточных опухолей [99–101]. В литературе описано около 200 случаев ДХЛ. Дополнительные цитогенетические перестройки при ДХЛ, вероятно, отражают клональную эволюцию опухоли, одно из проявлений которой — агрессивное клиническое течение с вовлечением экстранодальных зон (желудок, кишечник, легкие, печень, простата, гонады, кожа, костный мозг) [102].

Появление дополнительных хромосомных перестроек может быть обнаружено как на этапе диагностики заболевания, так и в процессе течения индолентной лимфомы. Было показано, что, примерно в 5 % случаев фолликулярной лимфомы происходит образование дополнительных хромосомных перестроек, затрагивающих *MYC/8q24*. Первичным цитогенетическим событием, приводящим к злокачественной лимфоидной пролиферации, может быть транслокация $t(14;18)(q32;q21)$. Клетки с данной транслокацией попадают в зародышевый центр лимфатического узла, где подвергаются процессам соматических гипермутаций, в результате чего возможно накопление цитогенетических нарушений, в т. ч. затрагивающих ген *MYC*. При ДХЛ чаще, чем при ЛБ, отмечены транслокации, в ходе которых *c-MYC* перестраивается в зоны легких цепей иммуноглобулинов (κ или λ) либо вне иммуноглобулинов [103].

ДХЛ составляют около 4 % всех В-клеточных НХЛ. Средний возраст больных 40–60 лет. Случаи ДХЛ у детей крайне редки. Описаны ДХЛ, возникающие *de novo* и развивающиеся у лиц с отягощенным анамнезом в отношении НХЛ [102]. На момент диагностики у подавляющего числа больных устанавливают III–IV стадию заболевания, высокие показатели IPI, что объясняет плохой ответ на терапию [104]. Было показано, что не только клинические факторы снижают результаты лечения ДХЛ, но и хромосомные aberrации. Так, результаты терапии ДВКЛ с перестройкой гена *MYC* оказались лучше, чем при сочетанных нарушениях, затрагивающих *MYC* и *BCL2* [100].

Описаны варианты ДВКЛ, когда обнаруживаются не только перестройки генов *c-MYC* и *BCL2*, но и *BCL6*. Подобные варианты лимфом получили название «**triple-hit**» (ТХЛ). В некоторых случаях ДХЛ и ТХЛ происходит перестройка *c-MYC* в другие локусы, отличные от классических транслокаций при ЛБ [105].

В связи с большой разобщенностью во времени представленных в литературе наблюдений ДХЛ лечение данной высокоагрессивной лимфомы проводилось по различным схемам и программам: СНОР, R-СНОР, CODOX-M/R-IVAC, R-ICE, R-Hyper-CVAD [102]. В ряде случаев выполнялась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, но результаты терапии остаются крайне неудовлетворительными. Так, частота достижения полной ремиссии составляет около 42 %, а ОВ — 22–30 % (медиана наблюдения 7,3 мес.) [98, 103]. Включение ритуксимаба в программы химиотерапии ДХЛ пока не позволяет с уверенностью говорить об улучшении выживаемости данной категории пациентов.

Для ЛБ применяется система стадирования, предложенная S. Murphy в 1980 г.

Стадия I:

- одна экстранодальная или нодальная опухоль без локального распространения; вне медиастинальной, абдоминальной и эпидуральной локализации.

Стадия II:

- одна экстранодальная опухоль с сопутствующим поражением регионарных лимфатических узлов;
- две и более группы лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы;
- две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения регионарных лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы;
- первичная опухоль ЖКТ, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения только мезентериальных лимфатических узлов, в большинстве случаев полностью резецированная:
 - IIR — резецированная (макроскопически полностью удалена);
 - IINR — нерезецированная (макроскопически не полностью удалена).

Стадия III:

- две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы;
- две и более группы лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы;
- все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные);
- все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные);
- все параспинальные и эпидуральные опухоли, независимо от других зон локализации, исключая поражение костного мозга и ЦНС.

Стадия IV:

- любая из перечисленных выше с инициальным поражением ЦНС, и/или костного мозга, и/или мультифокальным поражением скелета.

При обнаружении в костном мозге опухолевых клеток с морфологией бластных 25 % и более устанавливают лейкоэмический вариант ЛБ.

В связи с крайне агрессивным клиническим течением часто (70 %) диагностируют III–IV стадию заболевания, тогда как I–II — значительно реже (30 %) [106].

ПРОГРАММЫ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

Совершенствование протоколов терапии ЛБ шло по пути эскалации доз препаратов и интенсификации режимов комбинированной химиотерапии с последующим созданием риск-адаптированных программ. Первым препаратом в лечении ЛБ был циклофосфамид, монотерапия которым позволила получить непродолжительные ремиссии у 45 % больных с I–III стадией. При IV стадии ЛБ циклофосфамид оказался малоэффективным, и все больные умерли в течение нескольких месяцев. Программы терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) существенно не улучшили показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) больных ЛБ [107, 108]. Полихимиотерапия (ПХТ) по СНОР-подобным программам привела к краткосрочным ремиссиям у

40 % больных [109]. Новым этапом в терапии ЛБ стала разработка педиатрической группой ВФМ (Берлин—Франкфурт—Мюнстер) многокомпонентных блоковых программ, основной идеей которых стал принцип «максимум препаратов разного механизма действия в короткий срок». Протоколы В-NHL-BFM86, 90, 95 и 2004 состоят из циторедуктивной префазы, проведение которой направлено на уменьшение опухолевой массы, и 5-дневных блоков, обеспечивающих дальнейшие циторедуктивный и консолидирующий эффекты. Данные программы предполагают введение в высоких дозах метотрексата (1000–5000 мг/м²) и цитарабина (3000 мг/м² 2 раза в сутки) [110]. Подобный подход позволил получить наилучшие результаты бессобытийной выживаемости (БСВ) именно в группе больных детского возраста, поскольку в данной когорте, как правило, отсутствует сопутствующая соматическая патология, ограничивающая применение цитостатических препаратов в высоких дозах. У детей — более высокие максимально переносимые дозы многих цитостатических агентов, иной метаболизм и клиренс химиопрепаратов.

Французская группа исследователей предложила блоковый режим LMB, при котором 3-летняя ОВ составила 74 %. Современные высокоинтенсивные многокомпонентные протоколы (В-NHL-BFM90/95) позволяют получить полные ремиссии у 100 % больных с I–II стадией, что при медиане наблюдения 4–5 лет свидетельствует о выздоровлении больных. Данные программы лечения стратифицируют больных на терапевтические группы риска с учетом не только стадии, но и некоторых клинических характеристик заболевания (поражение костного мозга и ЦНС), а также показателей биологической активности опухоли — уровня ЛДГ сыворотки. Несмотря на проведение риск-адаптированной терапии, результаты лечения прогностически неблагоприятных групп риска и поздних стадий ЛБ у детей хуже (табл. 1).

Программы и принципы лечения ЛБ, применяемые у детей, стали прообразом современных лечебных подходов к терапии ЛБ у взрослых. Использование цитостатических препаратов в высоких дозах с обязательным интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона значительно улучшило результаты лечения ЛБ у взрослых. Так, например, при использовании гипер-CVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон, [метотрексат + цитарабин интратекально]) показатель 3-летней БРВ составил 63 %, а многокомпонентного интенсивного CODOX-M (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, метотрексат)/IVAC (ифосфамид, цитарабин, этопозид), по данным разных исследователей, — от 80 до 92 % [116].

Протокол В-NHL-BFM90 был модифицирован в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ (про-

грамма ЛБ-М-04) и адаптирован по дозам и режимам введения препаратов для взрослых больных. При этом 5-летняя ОВ составила 89 % при приемлемом профиле токсичности [56, 84, 117].

Анализируя результаты и причины неудач терапии, было установлено, что факторами неблагоприятного прогноза при ЛБ могут быть возраст больного старше 15 лет, женский пол, повышение уровня ЛДГ в сыворотке, поражение костного мозга и ЦНС, большая опухолевая масса и высокое значение IPI.

Учитывая иммунологические особенности ЛБ и экспрессию CD20 на опухолевых клетках, одним из возможных путей модификации программ химиотерапии ЛБ служит включение в них моноклонального анти-CD20-антитела ритуксимаба. Данный препарат вместе с высокоинтенсивными программами ПХТ позволил значительно повысить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения поздних стадий ЛБ. Так, частота полной ремиссии при использовании программы R-hyper-CVAD составила 89 %, а 3-летняя БРВ — 88 % [118, 119].

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос лечения подростков и молодых взрослых с ЛБ. Программы ПХТ, применяемые у детей, показали свою высокую эффективность в лечении ЛБ, тогда как выбор программы терапии у подростков определяется лечебным учреждением, в которое поступает больной: взрослая или детская онкогематология. Анализируя результаты лечения ЛБ в группе подростков и молодых взрослых, было показано, что переносимость и эффективность терапии по педиатрическим программам оказались достаточно высокими в этой группе больных. Так, 10-летняя ОВ подростков, больных ЛБ, составила 77,8 % [120]. Французская группа по изучению НХЛ в одной из своих работ показала, что подростковый возраст не является фактором неблагоприятного прогноза, если проводить лечение по протоколу FAB LMB96. Переносимость терапии оказалась одинаковой у пациентов детского и подросткового возраста, и 3-летняя БСВ составила 88 ± 1 % [121].

Вопрос роли и места хирургического метода в лечении ЛБ долгое время обсуждался, но к настоящему времени доказано, что проведение радикальных операций при ЛБ снижает результаты лечения за счет удлинения времени до начала химиотерапии, за которое возможна быстрая диссеминация ЛБ с поражением различных органов и систем. Подобные операции сопряжены с развитием послеоперационных осложнений, по поводу которых выполняются повторные оперативные вмешательства. Хирургический метод необходим для получения материала для иммуноморфологического и цитогенетического исследований. Следует отметить, что проведение экстренных хирургических вмешательств оправдано при перфорации полых органов или развитии угрожающих жизни осложнений.

Трансплантация костного мозга (ТКМ) не улучшила результатов терапии ЛБ. При проведении ТКМ у пациентов в первой ремиссии ЛБ показатели ОВ оказались сопоставимыми с таковыми при ПХТ: 2-летняя ОВ пациентов с рецидивами ЛБ после выполненной ТКМ составляет около 30 %.

Несмотря на значительные успехи в разработке программ терапии первой линии при ЛБ, нерешенной

Таблица 1. Результаты терапии поздних стадий лимфомы Беркитта у детей

Протокол	Стадия	БСВ, %	Исследование
HiC-COM	III–IV+ В-ОЛЛ	75	M. Schwenn et al. [111]
POG9517	III–IV+ В-ОЛЛ	79	W.P. Bowman et al. [112]
LMB89	III–IV+ В-ОЛЛ	87	C. Patte et al. [113, 114]
	ЦНС+	73	
BFM90	III–IV	78	A. Reiter et al. [110]
NCI-89-C-41	III–IV	80	I. Magrath et al. [115]

ПРИМЕЧАНИЕ. Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) 2–6 лет.

проблемой остается лечение рецидивов и рефрактерных форм опухоли. В литературе практически отсутствуют данные о результатах терапии рецидивов/рефрактерных форм ЛБ и, как правило, приводятся общие результаты для всех В-НХЛ. Согласно данным А. Reiter, представленным на IV Международном симпозиуме по лечению НХЛ у детей, подростков и молодых взрослых (Нью-Йорк, 2012), эффективных программ лечения рецидивов ЛБ до настоящего времени не разработано [122]. Сообщается об эффективности применения протокола терапии по схеме RICE (ритуксимаб, циклофосфамид, карбоплатин, этопозид), при котором частота полных ремиссий составила 28 % [123].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на крайне агрессивное клиническое течение, ЛБ — высокочувствительная к химиотерапии опухоль, при которой удается получить полные ремиссии вплоть до выздоровления у большинства больных. Подобные успехи в лечении оказались возможными благодаря глубоким фундаментальным исследованиям опухоли, определению ее биологических особенностей. Высокоинтенсивные блокковые программы представляются методом выбора в терапии ЛБ, но начинать лечение следует только при подтверждении диагноза на молекулярно-генетическом, иммунологическом уровнях и проведении дифференциальной диагностики с ДВКЛ. Неадекватное лечение на начальных этапах существенно снижает эффективность блокковых программ и приводит к формированию резистентности.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br. J. Surg.* 1958; 46: 218–23.
2. O'Connor G.T. Malignant lymphoma in African children. A pathology entity. *Cancer* 1961; 14: 270–83.
3. Young L.S., Mussay P.G. Epstein-Barr virus and oncogenesis: form latent genes to tumours. *Oncogene* 2003; 22: 5108–21.
4. Gulley M.L. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J. Mol. Diagn.* 2001; 3: 1–10.
5. Epstein M.A., Achong B.R., Barr Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1: 702–3.
6. Dorfman R.S. Childhood lymphosarcoma in St. Louis, Missouri, clinically and histologically resembling Burkitt tumor. *Cancer* 1965; 18: 418–30.
7. Rappaport H., Braylan R. Changing concepts in the classification of malignant neoplasms of the hemopoietic system. *Int. Acad. Pathol.* 1975; 16: 1–19.
8. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112–35.
9. Lennert K., Feller A.C. Histopathology of Non-Hodgkin's lymphomas (Based on the Updated Kiel Classification). Berlin: Springer Verlag, 1992: 312.
10. Harris N.L., Jaffe E.S., DeJbold J. et al. The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 1419–32.
11. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues, 4th edn. Lyon: IARC Press, 2008: 439.
12. 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.
13. De The G. Epidemiologie of Burkitt's lymphoma: evidence for a casual association with EBV. *Epidemiol. Rev.* 1979; 36: 692–8.

14. Oguonu T., Emodi E., Kaine W. Epidemiologie of Burkitt's lymphoma in Enugu, Nigeria. *Ann. Trop. Paediatr.* 2002; 22: 369–74.
15. Kasili E.G. Paediatric malignancy in tropical Africa — a growing concern. *East. Afr. Med. J.* 1986; 63: 685–6.
16. Parkin D.M., Stiller C.A., Draper G.J. et al. The international incidence of childhood cancer. *Int. J. Cancer.* 1988; 42: 511–20.
17. Magrath I.T. Malignant Non-Hodgkin's Lymphomas in Children. *Pediatr. Oncol.* 2002; 119: 661–705.
18. Zeigler J. Burkitt's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 735–45.
19. Shannon-Lowe C., Adland E., Bell A.I. et al. Features distinguishing Epstein-Barr virus infections of epithelial cells and B cells: viral genome expression, genome maintenance and genome amplification. *J. Virol.* 2009; 83: 7749–60.
20. Richinson A. Epstein-Barr virus. *Virus Res.* 2002; 82: 109–13.
21. Thorley-Lawson D.A. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 1: 75–82.
22. 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.
23. 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.)].
24. Bornkamm G.W. Epstein-Barr virus and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: more questions than answers. *Int. J. Cancer.* 2009; 124(8): 1745–55.
25. Raab-Traub N., Flynn K. The structure of the termini of the Epstein-Barr virus as a marker of clonal cellular proliferation. *Cell* 1986; 47: 883–9.
26. Klein U., Klein G., Ehlin-Henriksson B. et al. Burkitt's lymphoma is a malignancy of mature B-cells expressing somatically mutated V region genes. *Mol. Med.* 1995; 1: 495–506.
27. Henderson S., Rowe M., Gregory C. et al. Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. *Cell* 1991; 65(7): 1107–15.
28. Preudhomme C., Dervite I., Wattel E. et al. Clinical significance of p53 mutations in newly diagnosed Burkitt's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia: a report of 48 cases. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 812–20.
29. Schoch C., Reider H., Stollman-Gibbels B. et al. 17p anomalies in lymphoid malignancies: Diagnostic and prognostic implications. *Leuk. Lymphoma* 1995; 17: 271–9.
30. Mawanda O.W. Aspects of epidemiological and clinical features of patients with central nervous system Burkitt's lymphoma in Kenya. *East. Afr. Med. J.* 2004; 8: 97–103.
31. Mawanda O.W. Clinical characteristics of Burkitt's lymphoma seen in Kenyan patients. *East. Afr. Med. J.* 2004; 8: 78–89.
32. Donati D., Zhang L.P., Chene A. et al. Identification of a polyclonal B-cell activator in Plasmodium falciparum. *Infect. Immun.* 2004; 72: 5412–8.
33. Chene A., Donati D., Guerreiro-Cacais A.O. et al. A molecular link between malaria and Epstein-Barr virus reactivation. *PLoS Pathog.* 2007; 3: 80.
34. Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2012; 156(6): 744–56.
35. Morrow R.H., Gutensohn N., Smith P.G. Epstein-Barr virus-malaria interaction models for Burkitt's lymphoma: implications for preventive trials. *Cancer Res.* 1976; 36: 667–9.
36. 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.
37. Blum K.A., Lozansky G., Byrd J. Adult Burkitt's leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 20: 32–7.
38. Warnke R., Weiss L., Chan J. et al. Atlas of Tumor Pathologie. Tumors of the Lymph Nodes and Spleen. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1999: 221–32.
39. Kittivorapart J., Chinthamit Y. Incidence and risk factors of bone marrow involvement by non-Hodgkin lymphoma. *J. Med. Assoc. Thai.* 2011; 94(Suppl. 1): S239–45.
40. Ziegler J.L., Morrow R.H., Fass L. et al. Treatment of Burkitt's lymphoma tumor with cyclophosphamide. *Cancer* 1970; 26(2): 474–84.
41. Janota I. Involvement of the nervous system in malignant lymphoma in Nigeria. *Br. J. Cancer* 1966; 20: 47.
42. Booth K., Burkitt D.P., Basset D.J. et al. Burkitt lymphoma in Papua, New Guinea. *Br. J. Cancer* 1967; 21: 657–64.
43. Sariban E., Edwards S., Janus C. et al. Central nervous system involvement in American Burkitt's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1983; 1: 677–80.
44. Wright D.H. Burkitt's tumor. A post modern study of 50 cases. *Br. J. Surg.* 1964; 51: 245.
45. Thomas D., Cortes J., O'Brien S. et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2461–70.
46. Murphy S., Fairclough D., Hutchison R. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood: An analysis of the histology, staging and response to the treatment of 338 cases at a single institution. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 186–93.
47. Klumb C.E., Resende L.M., Stefanoff C.G. et al. Burkitt-like lymphoma in an infant: a case report. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo.* 2003; 58(1): 33–6.
48. Hutchinson R.E., Murphy S.B., Fairclough D.L. et al. Diffuse small non-cleaved cell lymphoma in children, Burrit's versus non-Burrit's types. Results from the Pediatric Oncology Group and St. Jude Children's Research Hospital. *Cancer* 1989; 64: 23–8.

49. Ferry J.A. Burkitt's Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *Oncologist* 2006; 11: 375–83.
50. Shad A., Magrath I. Non-Hodgkin's lymphoma. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1997; 44: 863–90.
51. Boerma E.G., van Imhoff G.W., Appel I.M. et al. Gender and age-related differences in Burkitt lymphoma—epidemiological and clinical data from The Netherlands. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 2781–7.
52. Huisman T., Tschirch F., Schneider J.F. et al. Burkitt's lymphoma with bilateral cavernous sinus and mediastinal involvement in a child. *Pediatr. Radiol.* 2003; 33: 719–21.
53. Brazier R.M., Arber D.A., Slovac M.L. et al. The Burkitt-like lymphoma: a Southwest Oncologic Group study delineating phenotypic, genotypic and clinical features. *Blood* 2001; 97(12): 3713–20.
54. Cheung C.W., Burton C., Smith P. Central nervous system chemoprophylaxis in non-Hodgkin's lymphoma: current practice in the UK. *Br. J. Haematol.* 2005; 13(2): 193–200.
55. McWilliams N., Hatfield W., Jackson R. Epidemiological notes and reports on Burkitt's lymphoma. Winchester, Virginia. *Morbil. Mortal. Wkly.* 1997; 46: 4674–8.
56. Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н. и др. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение. *Клин. онкогематол.* 2009; 2(2): 137–47.
[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.)].
57. Malani A.K., Gupta C., Weigand R.T. et al. Spinal Burkitt's lymphoma in adults. *Clin. Lymph. Myel.* 2006; 6(4): 333–6.
58. Mizugami T., Mikata A., Hajikano H. et al. Primary spinal epidural Burkitt's lymphoma. *Surg. Neurol.* 1987; 28(2): 158–62.
59. Ses E., N'dri Oka D., Varlet G. et al. Medullary compression by Burkitt lymphoma. Analysis of 7 cases. *Neurochirurgie* 2001; 47(6): 552–6.
60. Wilkening A., Brack M., Brandis A. et al. Unusual presentation of a primary spinal Burkitt's lymphoma. *J. Neurol. Neurochirug. Psychiatry* 2001; 70(6): 794–7.
61. Holland J., Cada M., Ling S. et al. Melena: a rare presentation of childhood Burkitt's lymphoma. *CMAJ* 2005; 173(3): 247–8.
62. Saton S., Saito T., Akiba J. et al. Burkitt lymphoma occurring as a primary lymphomatous effusion. *Rinsho Ketsueki* 2000; 41(4): 329–33.
63. Blanc S., Bertrand Y., Lorthois-Ninou S. et al. Burkitt's lymphoma revealed by a rectal tumor. *Arch. Pediatr.* 2002; 9(10): 1056–8.
64. Rakoto-Ratsimba H.N., Razafimahandry H.J.C., Samison L.H. et al. A case of anal Burkitt's lymphoma. *Ann. Chir.* 2003; 128(4): 265–7.
65. Meshref M., Sassolas F., Schell M. et al. Primary cardiac Burkitt lymphoma in a child. *Pediatr. Blood Cancer* 2004; 42(4): 380–3.
66. Baloglu H., Turken O., Turuncu L., Kizilkaya E. 24-year-old female with amenorrhea: bilateral primary ovarian Burkitt lymphoma. *Gynecol. Oncol.* 2003; 91(2): 449–51.
67. Grassi M., Lee A.G. Lymphomatous meningitis of the Burkitt type presenting with multiple cranial neuropathies. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133(3): 424–5.
68. Ardekian L., Rachmiel A., Rosen D. et al. Burkitt's lymphoma of the oral cavity in Israel. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 1999; 27(5): 294–7.
69. Барях Е.А., Красильникова Б.Б. Поражение лицевого скелета при спорадическом варианте лимфомы Беркитта. В кн.: Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А. Волковой. М.: Практическая медицина, 2011: 311–9.
[Baryakh Ye.A., Krasilnikova B.B. Porazheniye litsevoogo skeleta pri sporadicheskom variante limfomy Berkitta. V kn.: Redkiye gematologicheskiye bolezni i sindromy. Pod red. M.A. Volkovoy (Involvement of facial skeleton in sporadic variant of Burkitt's lymphoma. In: Rare hematological disorders and syndromes. Ed. by: M.A. Volkova). M.: Prakticheskaya meditsina, 2011: 311–9.]
70. Banthia V., Jen A., Kacker A. Sporadic Burkitt's lymphoma of the head and neck in the pediatric population. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2003; 67(1): 59–65.
71. Bauer G.P., Volk M.S., Siddiqui S. Burkitt's lymphoma of the parapharyngeal space. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993; 119(1): 117–20.
72. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Звонков Е.Е. и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев. *Гематол. и трансфузиол.* 2007; 1: 41–3.
[Baryakh Ye.A., Valiyev T.T., Zvonkov Ye.Ye. et al. Intensive therapy for Burkitt's lymphoma: presentation of two clinical cases. *Gematol. i transfuziol.* 2007; 1: 41–3. (In Russ.)].
73. Shukla N., Trippett T. Non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Curr. Oncol. Rep.* 2006; 8(5): 387–94.
74. Evans J.A., Gribb D.M., Holland F.J. et al. Malignancies in UK in children with HIV infection acquired from mother to child transmission. *Arch. Dis. Child.* 1997; 76: 330–3.
75. Subar M., Neri A., Inghirami G. et al. Frequent c-myc oncogene activation and infrequent presence of Epstein-Barr virus genome in AIDS-associated lymphoma. *Blood* 1988; 72: 667–71.
76. Beral V., Petman T., Berkelman R. et al. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 805–9.
77. Carbone A., Gloghini A., Gaidano G. et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma. Morphologic and immunophenotypic study of biopsy specimens. *Am. J. Clin. Pathol.* 1995; 103: 561–7.
78. Kasamon Y.L., Swinnen L.J. Treatment advances in adult Burkitt lymphoma and leukemia. *Curr. Opin. Oncol.* 2004; 16: 429–35.
79. Knowles D.M. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2003; 17: 785–820.
80. Martinez-Maza O., Breen E.C. B-cell activation and lymphoma in patients with HIV. *Curr. Opin. Oncol.* 2002; 14: 528–32.
81. Mbulaiteye S.M., Clarke C.A., Morton L.M. Burkitt lymphoma risk in U.S. solid organ transplant recipients. *Am. J. Hematol.* 2013; 88: 245.
82. Gong J.Z., Stenzel T.T., Bennet E.R. et al. Burkitt's lymphoma arising in organ transplant recipients: a clinicopathologic study of five cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27(6): 818–27.
83. Davi F., Delecluse H.J., Guiet P. et al. Burkitt-like lymphomas in AIDS patients: characterisation within a series of 103 human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphomas. Burkitt's Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3788–95.
84. Барях Е.А., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. и др. Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика. *Клин. онкогематол.* 2010; 3(2): 138–43.
[Baryakh Ye.A., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M. et al. Burkitt's lymphoma: clinical features, diagnostic criteria, therapeutic approach. *Klin. onkogematol.* 2010; 3(2): 138–43. (In Russ.)].
85. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Попа А.В. и др. Результаты лечения лимфомы Беркитта у детей. *Гематол. и трансфузиол.* 2012; 57(3): 34–5.
[Valiyev T.T., Morozova O.V., Popa A.V. et al. Therapeutic outcomes in childhood Burkitt's lymphoma. *Gematol. i transfuziol.* 2012; 57(3): 34–5. (In Russ.)].
86. Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007: 212.
[Kovrigina A.M., Probatova N.A. Limfoma Khodzhhkina i krupnokletochnye limfomy (Hodgkin's lymphoma and large-cell lymphomas). M.: MIA, 2007: 212.]
87. Тулицын Н.Н., Шолохова Е.Н., Андреева Л.Ю. и др. Иммунодиагностика лимфом. *Совр. онкол. Экстравыпуск* 2002: 4–12.
[Tupitsyn N.N., Sholokhova Ye.N., Andreyeva L.Yu. et al. Immunodiagnosis of lymphomas. *Sovr. onkol. Ekstravypusk* 2002: 4–12. (In Russ.)].
88. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Тулицын Н.Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. М., 2005.
[Lugovskaya S.A., Pochtary M.Ye., Tupitsyn N.N. Immunofenotipirovaniye v diagnostike gemoblastozov (Immunophenotyping in diagnosis of hematological malignancies). M., 2005.]
89. Zech L., Haglund U., Nilsson. et al. Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. *Int. J. Cancer* 1976; 17: 47–56.
90. Croce C. Role of chromosome translocations in human neoplasia. *Cell* 1987; 49(2): 155–6.
91. Showe L.C., Moore R.C., Erikson J. et al. MYC oncogene involved in a t(8;22) chromosome translocation is not altered in its putative regulatory regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1987; 84(9): 2824–8.
92. Tagawa H., Ikeda S., Sawada K. Role of microRNA in the pathogenesis of malignant lymphoma. *Cancer Sci.* 2013; 10: 121–6.
93. Sander S., Calado D.P., Srinivasan L. et al. Synergy between PI3K signaling and MYC in Burkitt lymphomagenesis. *Cancer Cell* 2012; 22(2): 167–79.
94. Love C., Sun Z., Jima D. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat. Genet.* 2012; 44(12): 1321–5.
95. 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.
96. Aukema S.M., Siebert R., Schuurin E. et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011; 117(8): 2319–31.
97. 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.
98. Johnson N.A., Savage K.J., Ludkovski O. et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood* 2009; 114: 2273–9.
99. Aukema S.M., Siebert R., Schuurin E. et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011; 117: 2319–31.
100. Niitsu N., Okamoto M., Miura I. et al. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia* 2009; 23: 777–83.
101. Salaverria I., Siebert R. The gray zone between Burkitt's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma from a genetics perspective. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1835–43.
102. Snuderl M., Kolman O., Chen Y. et al. B-cell Lymphomas with Concurrent IGH-BCL2 and MYC Rearrangements Are Aggressive Neoplasms with Clinical and Pathologic Features Distinct from Burkitt Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34(3): 327–40.
103. Tomita N. BCL2 and MYC Dual-Hit Lymphoma/Leukemia. *J. Clin. Exp. Hematopathol.* 2011; 51(1): 7–12.
104. Pillai R.K., Sathanoori M., Van Oss S.B. Double-hit B-cell Lymphomas With BCL6 and MYC Translocations Are Aggressive, Frequently Extranodal Lymphomas Distinct From BCL2 Double-hit B-cell Lymphomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37(3): 323–32.
105. Nakayama S., Yokote T., Iwaki K. Triple-hit B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma

and Burkitt lymphoma associated with a novel complex karyotype including t(2;3)(q21;q27), t(8;14)(q24;q32) and t(14;18)(q32;q21). *Br. J. Haematol.* 2013; 160(5): 569.

106. *Deibold J.* Burkitt lymphoma. In: *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Ed. by E. Jaffe, N. Harris et al. Washington: IARC Press, 2001: 181–4.

107. *Baccarani M., Corbelli G., Amadori S. et al.* Adolescent and adult lymphoblastic leukemia: prognostic features outcome of therapy — a study of 293 patients. *Blood* 1982; 60: 677–84.

108. *Gill P.S., Meyer P.R., Pavlova Z. et al.* B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical, morphologic and immunologic findings. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 737–43.

109. *Bernstein J.J., Coleman C.N., Strickler J.G. et al.* Combined modality therapy for adult with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt and Burkitt-like type). *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 847–58.

110. *Reiter A., Schrappe M., Tiemann M. et al.* Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM-90. *Blood* 1999; 94(10): 3294–306.

111. *Schwenn M., Blattner S., Lynch E. et al.* HiC-COM: a 2-month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 133–8.

112. *Bowman W.P., Shuster J.J., Cook B. et al.* Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(4): 1252–61.

113. *Patte C., Philip T., Rodary C. et al.* High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 123–32.

114. *Patte C., Michon J., Frappaz D. et al.* Therapy of Burkitt and other B-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma: experience with the LMB protocols of the SFOP (French Paediatric Oncology Society) in children and adults. *Baillieres Clin. Haematol.* 1994; 7(2): 339–48.

115. *Magrath I., Adde M., Shad A. et al.* Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 925–34.

116. *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.

117. *Барях Е.А., Кравченко С.К.* Протокол терапии лимфомы Беркитта взрослых по программе ЛБ-М-04. В кн. Программное лечение заболеваний системы крови. Т. II. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012: 720–34.

[*Baryakh Ye.A., Kravchenko S.K.* Protokol terapii limfomy Berkitta vzroslykh po programme LB-M-04. V kn. Programnoye lecheniye zabolevaniy sistemy krovi. T. II. Pod red. V.G. Savchenko (Protocol of therapy for adult Burkitt's lymphoma in accordance with LB-M-04 program. In: Program therapy for hematological malignancies. Vol. II. Ed. by: V.G. Savchenko). M.: Praktika, 2012: 720–34.]

118. *Thomas D.A., Faderl S., O'Brien S. et al.* Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 106(7): 1569–80.

119. *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.

120. *Bence Z., Kovacs G., Jakab Z. et al.* Lymphomas in adolescents: are childhood lymphoma therapy protocols suitable for this patient group? *Magy Onkol.* 2008; 52(4): 357–62.

121. *Cairo M.S., Spoto 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-Hodgkin's Lymphoma: Results of the FAB LMB 96 Study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(4): 387–93.

122. *Woessmann W., Reiter A.* Re-induction approaches to relapsed/refractory childhood and adolescent non Hodgkin's lymphoma: BFM perspective. *Br. J. Haematol.* 2012; 159(1): 41.

123. *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; 53: 177–81.

124. *Harris N., Jaffe E., Stein H. et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361–92.

Т.Т. Валиев — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов.

Е.А. Барях — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии.

Адрес для переписки: Т.Т. Валиев, 115478, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация, тел.: +7 (499) 3244287, e-mail: timurvaliev@mail.ru

