

## Лейкоз/лимфома Беркитта: клинические особенности, диагностические критерии, терапевтическая тактика

Е. А. Барях, С. К. Кравченко, А. М. Кременецкая, Е. Е. Звонков, А. У. Магомедова,  
Т. Н. Обухова, Ю. Ю. Попова, О. С. Финк, Г. А. Клясова, Е. М. Шулутко,  
Г. М. Галстян, И. Б. Капланская, И. А. Воробьев, А. И. Воробьев

### РЕФЕРАТ

#### Burkitt leukemia/lymphoma: clinical features, diagnostic criteria, treatment

E. A. Baryakh, S. K. Kravchenko, A. M. Kremenetskaya,  
E. E. Zvonkov, A. U. Magomedova, T. N. Obuhova,  
Yu. Yu. Popova, O. S. Fynk, G. A. Klyasova, E. M. Shulutko,  
G. M. Galstyan, I. B. Kaplanskaya, I. A. Vorobjov,  
A. I. Vorobjov

#### SUMMARY

Burkitt lymphoma (BL) is the most aggressive B-cell lymphoid neoplasm, which growth phase fraction approximates 100%. BL has specific chromosomal abnormalities: (8;14)(q24;q32), rare — t(2;8)(p12;q32) or t(8;22)(q24;q11). Burkitt leukemia/BL is one of the stages of Burkitt lymphoma according to S. B. Murphy's classification (blasts > 25%). 23 patients with BL (with *c-myc* rearrangement), 15 males and 8 females, mean age 24 years (15–51) were eligible for our study performed in the Russian Hematological Research Center between 1995 and 2009. The main diagnosis criteria of BL are: translocation t(8;14)(q24;q32) or variant *c-myc* rearrangement, blasts in bone marrow > 25%, young age, rapid tumor progression, bulky disease, tumor localization in abdominal and/or retro abdominal cavity, B-symptoms, increased LDG level, high number of Ki-67-positive cells approximates 100%; CD10+, bcl-6+, sIgM+. 16 patients were included in high intensive short term protocol BL-M-04 (2003–2009). The 5-year disease-free survival was 87% with an overall survival of 81%. Most infectious and hemorrhagic complications occurred during the first course (course A), which can be explained by the initial poor condition of the patients. The use of this protocol can achieve rapid tumor regression with short treatment duration due to the chemotherapy intensification.

#### Keywords

Burkitt lymphoma, Burkitt leukemia, treatment, survival, adult, BL-M-04, NHL-BFM-90.

Hematology Research Center of RAMS, Moscow

Контакты: ebarayakh@gmail.com

Принято в печать: 13 мая 2010 г.

Лимфома Беркитта является наиболее агрессивной В-клеточной опухолью с высокой пролиферативной активностью (Ki-67 около 100%) и характерными хромосомными аномалиями: t(8;14)(q24;q32), реже — t(2;8)(p12;q32) или t(8;22)(q24;q11). Лейкоз/лимфома Беркитта (ЛЛБ) в соответствии с классификацией S. B. Murphy — одна из стадий лимфомы Беркитта при наличии поражения костного мозга (число бластных клеток более 25%). С 1995 по 2009 г. в ГНЦ РАМН наблюдалось 23 пациента с цитогенетически подтвержденным диагнозом лимфомы Беркитта, 15 мужчин и 8 женщин в возрасте 15–51 год (медиана 24 года). Основные диагностические критерии и клинические черты ЛЛБ: транслокация t(8;14)(q24;q32) или варианты перестройки локуса гена *c-myc*, число бластов в костном мозге более 25%, молодой возраст, быстрый рост опухоли, большая опухолевая масса, наиболее частая локализация опухоли — брюшная полость или забрюшинное пространство, наличие В-симптомов, повышение активности ЛДГ, высокая пролиферативная активность (Ki-67 около 100%), наличие В-клеточных маркеров: CD10+, bcl-6+, sIgM+. 16 пациентов получали лечение согласно короткому высокоинтенсивному протоколу ЛБ-М-04 (2003–2009 гг.). 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 87%, 5-летняя общая выживаемость — 81%. Наибольшее количество инфекционных и геморрагических осложнений наблюдалось во время первого курса химиотерапии, (блок А), что связано с исходно тяжелым состоянием пациентов. Использование данного протокола позволяет достичь быстрой регрессии опухоли благодаря интенсификации терапии и сокращению ее продолжительности.

#### Ключевые слова

лимфома Беркитта, лейкоз/лимфома Беркитта, терапия, выживаемость, взрослые, ЛБ-М-04, NHL-BFM-90.

#### ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Беркитта — гетерогенная группа преимущественно экстранодальных агрессивных В-клеточных лимфом с высокой пролиферативной активностью и характерными хромосомными аномалиями — t(8;14)(q24;q32) — или вариантами перестройками гена *c-myc*. По клинико-эпидемиологическим особенностям выделяют три варианта лимфомы Беркитта: эндемический, спорадический

и вариант, ассоциированный с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Лейкоз/лимфома Беркитта (ЛЛБ) является одной из стадий лимфомы Беркитта в соответствии с классификацией S. B. Murphy при наличии поражения костного мозга (число бластных клеток более 25%) [1]. При эндемическом варианте поражение костного мозга определяется в 8–10% случаев, при спорадическом — в 20–35%, при ВИЧ-ассоциированном — в 30–38% случаев [2, 3].

С 1995 по 2009 г. в клиниках ГНЦ РАМН наблюдалось 23 пациента с цитогенетически подтвержденным диагнозом ЛЛБ, 15 мужчин и 8 женщин, средний возраст — 24 года (диапазон 15–51 год). Все пациенты были ВИЧ-отрицательны. Больные ЛЛБ составили 29 % всех пациентов с лимфомой Беркитта, наблюдавшихся за этот же период.

#### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Клинические проявления ЛЛБ, как правило, были обусловлены локализацией опухоли (рис. 1–4). Большинство больных поступали в тяжелом состоянии, обусловленном большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением, метаболическими и электролитными нарушениями. По анамнестическим данным период заболевания до установления диагноза составил 1 мес. (0,5–2 мес.). Клиническая характеристика пациентов ЛЛБ представлена в табл. 1. У 16 (70 %) больных в опухолевый процесс вовлекались органы брюшной полости (см. табл. 1).

У больных ЛЛБ достоверно чаще выявляли поражение селезенки, печени, почек, легких и средостения по сравнению с больными без лейкозного поражения костного мозга. Острая почечная недостаточность (ОПН) на фоне специфического поражения почек и синдрома массивного цитолиза опухоли также наблюдалась только у больных с ЛЛБ. Лечение этих пациентов проводилось одновременно с ежедневными сеансами гемодиализа, суммарно проведено от 3 до 10 сеансов.

У 2 больных ЛЛБ в результате сдавления мочеточников опухолевым конгломератом брюшной полости диагностирован гидронефроз. При начале химиотерапии нарушения уродинамики регрессировали самостоятельно, необходимости в дренировании мочевых путей (установка нефростомы, стента в мочеточник) не было. В обоих случаях механической желтухи у больных с опухолью панкреатодуоденальной зоны установлена чрескожная чреспеченочная холецистостома. У 2 из 3 пациентов с поражением вальдейерова кольца, рото- и носоглотки имела место угроза асфиксии, в связи с чем лечение начато в отделении реанимации. Одной больной предфаза протокола ЛБ-М-04 проводилась на фоне продолжительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в связи с критическим стенозом гортани и кровотечением из небной миндалины после биопсии. В дальнейшем при быстрой регрессии опухоли больная была экстубирована и переведена в гематологическое отделение, где продолжено лечение по принятому в отделении протоколу [4].

Обращает на себя внимание более частое поражение ЦНС при ЛЛБ в отличие от лимфомы Беркитта I–IV стадии (по S. V. Murphy), которое имело место в 39 и 14 % случаев соответственно [5].

У всех пациентов ЛЛБ определялись В-симптомы и повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Активность ЛДГ была в пределах 500–30 400 ЕД/л, у 20 больных она превышала 1000 ЕД/л. В то же время у пациентов с I–IV стадией В-симптомы и повышение активности ЛДГ выявляются в 68 и 70 % случаев соответственно. Таким образом,



Рис. 1. Поражение нижней челюсти



Рис. 2. Поражение вальдейерова кольца, рото- и носоглотки

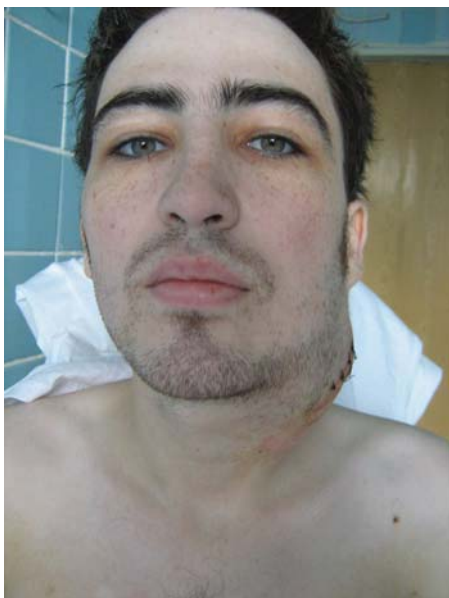


Рис. 3. Поражение периферических лимфоузлов



Рис. 4. Массивная опухоль брюшной полости

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных лейкозом/лимфомой Беркитта и лимфомой Беркитта I–IV стадии (по S. B. Murphy)

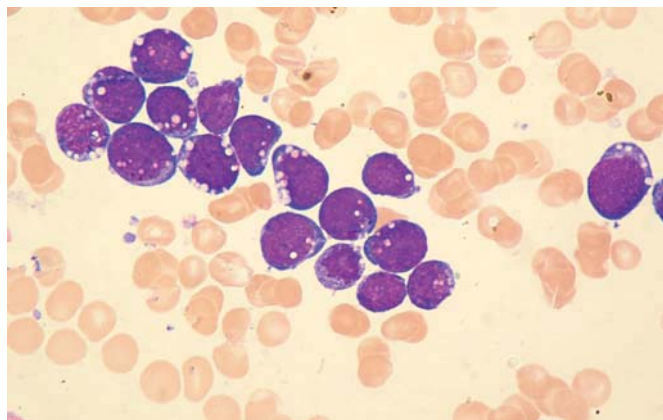
Параметр	Число больных	
	Лейкоз/лимфома Беркитта (n = 23)	I–IV стадия лимфомы Беркитта (n = 56)
Локализация поражения		
Печень	11 (48%)	10 (18%)
Абдоминальные и забрюшинные лимфоузлы	11 (48%)	26 (46%)
Селезенка	10 (43%)	2 (4%)
Кишечник	8 (35%)	22 (39%)
Желудок	8 (35%)	11 (20%)
Поджелудочная железа	6 (26%)	7 (13%)
Почки	6 (26%)	6 (11%)
Яичники	4 (50%)	5 (71%)
Мочевой пузырь	2 (7%)	2 (4%)
Желчный пузырь и желчные протоки	3 (13%)	0 (0%)
Средостение	4 (17%)	4 (7%)
Легкие	3 (13%)	3 (5%)
Лицевой скелет и мягкие ткани лица	3 (13%)	7 (13%)
Вальдейерово кольцо, рото- и носоглотка	3 (13%)	3 (5%)
Периферические лимфоузлы	7 (30%)	12 (21%)
Яички	1 (7%)	4 (8%)
Поражение ЦНС	9 (39%)	8 (14%)
Нейролейкоз	6	5
Интрамур спинного мозга	2	2
Нейролейкоз + интрамур головного мозга	2	2
Острая почечная недостаточность	6 (26%)	6 (11%)
Гидронефроз	2 (7%)	7 (13%)
Асцит	8 (35%)	19 (34%)
Плеврит	4 (17%)	6 (11%)
Механическая желтуха	2 (7%)	1 (2%)

при ЛЛБ у больных значительно чаще отмечалась интоксикация, что дополнительно отягощало их состояние. Бластные клетки в периферической крови определялись у 5 больных (рис. 5). Лейкоцитоз составил  $12\text{--}62 \times 10^9/\text{л}$ , число бластов в периферической крови варьировало от 3 до 87%. Тромбоцитопения выявлена у 4 больных, анемия — у 3. В костном мозге число бластов составляло 25–97%.

Диагноз ЛЛБ установлен на основании исследования костного мозга без биопсии лимфоузла/опухоли у 7 больных, при биопсии опухоли — у 16.

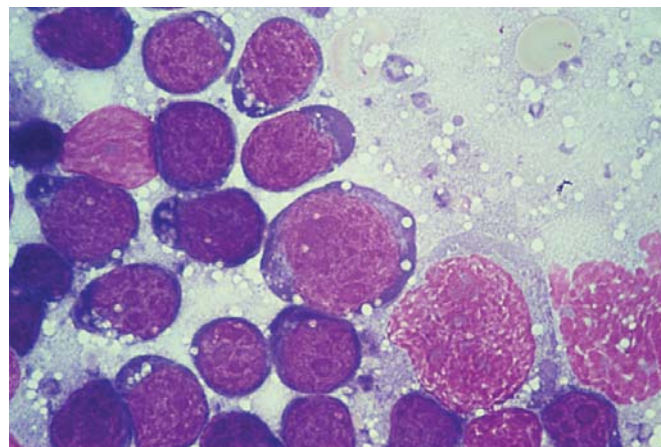
### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

У всех пациентов ЛЛБ цитологическая картина была однотипной: в отпечатках опухоли присутствовали клетки среднего и крупного размера с нежной структурой хроматина и интенсивно базофильной вакуолизированной цитоплазмой, в большом количестве были видны макрофаги и митозы (рис. 6). При гистологическом исследовании биоптата опухоли в 78% случаев выявлена картина «звездного неба», обусловленная присутствием большого числа макрофагов

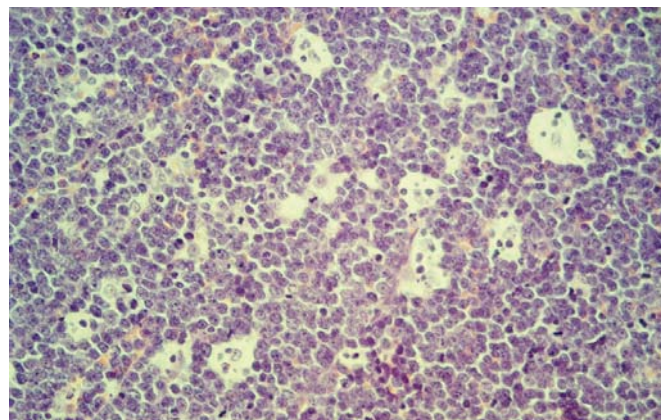


**Рис. 5.** Бласты в периферической крови у больного лимфомой Беркитта,  $\times 100$

(рис. 7). В остальных случаях наблюдалась гистологическая картина, характерная для диффузной В-крупноклеточной лимфомы: диффузная пролиферация крупных атипичных клеток с умеренно выраженным клеточным полиморфиз-



**Рис. 6.** Цитологическая картина отпечатков ткани опухоли,  $\times 100$



**Рис. 7.** Биоптат опухоли. Картина «звездного неба»,  $\times 40$

мом, наличием достаточного количества митозов. Морфологическая картина у больных с I–IV стадией лимфомы Беркитта не отличалась от таковой у больных с ЛЛБ.

### ИММУНОФЕНОТИП

Иммунофенотип опухолевых клеток определяли методом проточной флюориметрии, световой иммунофлюоресценции на суспензии опухолевых клеток и методом иммуногистохимии на гистологических срезах парафиновых блоков. Опухолевые клетки имели иммунофенотип sIgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD10+, bcl-6+, c-myc+, Ki-67 около 100 %. Важным дифференциально-диагностическим критерием является отсутствие или очень слабая экспрессия (< 20 %) bcl-2.

### ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Для выявления диагностических транслокаций у больных ЛЛБ в 9 случаях исследовали клетки лимфоузла или опухоли, в 7 — клетки костного мозга, в 7 — парафиновые блоки биоптатов. Стандартное цитогенетическое исследование (G-дифференциальная окраска хромосом) выполнено 9 больным ЛЛБ. В тех случаях, когда диагностические транслокации t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24) или t(8;22)(q24;q11) не выявлялись при стандартном цитогенетическом исследовании (отсутствие митозов), проводили исследование методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

При отсутствии нативного материала для проведения стандартного цитогенетического исследования или FISH на суспензии опухолевых клеток в связи с тем, что биопсия проводилась по месту жительства, FISH делалась на гистологических срезах парафиновых блоков для выявления t(8;14)(q24;q32) или вариантных перестроек локуса гена *c-myc*. Использовали ДНК-зонд LSI IgH/MYC, CEP 8 Tri-color, Dual Fusion Translocation Probe (Vysis, США), состоящий из двух локус-специфических проб IgH и MYC и пробы к центромере хромосомы 8. Проба IgH окрашена флюорохромом зеленого цвета и гибридизуется с участком около 1,5 Мб в локусе 14q32; проба MYC красного цвета покрывает область длиной около 821 kb в локусе 8q24, включая ген *c-myc*; проба к центромере хромосомы 8 окрашена флюорохромом голубого цвета. В случаях отсутствия t(8;14)(q24;q32), наличия двух сигналов от центромеры хромосомы 8 и дополнительного сигнала от локуса 8q24 выполняли FISH для выявления вариантных транслокаций. Использовали ДНК-зонд LSI MYC, Dual color, Break Apart Rearrangement Probe (Vysis, США), состоящий из пробы красного цвета длиной около 260 kb и пробы зеленого цвета около 400 kb, гибридизующихся с участками ДНК в стороны центро- и теломеры от гена *c-myc*.

FISH на суспензии опухолевых клеток либо на мазках-отпечатках опухоли выполнена 7 больным, FISH на гистологических срезах парафиновых блоков — также 7 пациентам.

Транслокация t(8;14)(q24;q32) выявлена у 17 (74 %) больных, t(8;22)(q24;q11) — у 2, t(2;8)(p12;q24) — у 1 пациента. В 3 случаях методом FISH определена перестройка локуса гена *c-myc* при отсутствии транслокации t(8;14)(q24;q32), что свидетельствует о наличии одной из вариантных транслокаций: t(2;8)(p12;q24) или t(8;22)(q24;q11).

Из наиболее частых дополнительных хромосомных аномалий выявлялась dup(1)(q21-q25) — у 3 из 9 больных, у 2 пациентов обнаружены субклоны.

### ЛЕЧЕНИЕ ЛЕЙКОЗА/ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

Историю программной терапии как лимфомы Беркитта, так и ЛЛБ можно разделить на пять последовательных этапов:

- монотерапия циклофосфаном;
- лечение по схемам В-острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) — программе Хельцера и ее аналогов;
- терапия по программам «золотого стандарта» лечения лимфом — СНОР и СНОР-подобными курсами;
- 5–7-месячные блоковые схемы (NHL-BFM, Нурег-CVAD);
- короткие (3-месячные) высокоинтенсивные протоколы (CODOX-M/IVAC, LMB).

Первые попытки лечения ЛЛБ были предприняты в конце 60-х годов прошлого века Джоном Зиглером, использовавшим для лечения эндемичного варианта лимфомы Беркитта монотерапию циклофосфаном в дозе 40 мг/кг с интервалом 2 нед. 2-летняя общая выживаемость (ОВ) при I–III стадии не превышала 45 %, все больные с IV стадией ЛЛБ погибли в течение 4–6 мес. [6]. Лечение по протоколам ОЛЛ оказалось малоэффективным, краткосрочные ремиссии достигались у 20–60 % больных, 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) не превышала 30 % [7, 8]. В дальнейшем предпринималась попытка использования при ЛЛБ курсов СНОР и СНОР-подобных. С помощью данных схем удавалось добиться лишь кратковременной ремиссии у 40–50 % больных [9].

Дальнейшее лечение пошло по пути интенсификации химиотерапии и сокращения ее продолжительности, что кардинально изменило результаты лечения, позволив достичь ремиссии у 85–90 % больных и увеличить 5-летнюю ОВ до 60–85 % в зависимости от стадии заболевания [10–13]. Впервые короткие интенсивные схемы полихимиотерапии (ПХТ), включающие фракционированное введение циклофосфана, ифосфамид, винкристин, метотрексат, доксорубицин, цитозар, а также адекватную профилактику нейролейкоза, были использованы в педиатрической практике. Это позволило достичь ремиссии у 88–92 % детей, а у 50–87 % получить длительную БРВ, в т. ч. и при III–IV стадии заболевания [14–19]. Терапия по программе NHL-BFM-90 дала возможность достичь 6-летней бессобытийной выживаемости при RI, RII и RIII (группах риска) у 100, 96 и 78 % пациентов соответственно [20]. Сопоставимые результаты получены отечественными детскими гематологами [21–23]. S. B. Murphy предложила для использования у детей режим Нурег-CVAD, полные ремиссии удалось получить у 93 % пациентов. 4-летняя БРВ составила 79 % у пациентов с лимфомой Беркитта (I–IV стадия) и 65 % — у больных ЛЛБ [24]. Становилось очевидным, что интенсификация терапии позволяла получить наилучшие результаты, не увеличивая количество рецидивов, в т. ч. у больных с плохим прогнозом. Это подтверждали результаты лечения детей по протоколам LMB и CODOX-M/IVAC и другим высокоинтенсивным программам [11, 12].

Использование аналогичных протоколов у взрослых позволило достичь ремиссии у 63–79 % пациентов с лимфомой Беркитта, но 2-летняя БРВ и ОВ составляли 50–65 %, а у пациентов с ЛЛБ — 30–50 % [11, 12]. В ГНЦ РАМН при лечении больных по протоколу NHL-BFM-90 (1995–2003 гг.) получены аналогичные результаты [5].

Таким образом, при IV стадии заболевания и ЛЛБ не удавалось получить хороших результатов, что свидетельствовало о низкой эффективности данных протоколов для пациентов с поражением ЦНС и лейкемизацией и о необходимости поиска новых подходов к лечению этих больных.

**Схема 1.** Программа NHL-BFM-90  
6 блоков: предфаза А-В-С-А-В-С (4,5–5 мес.).

**Предфаза**

1. Циклофосфан 200 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день.
2. Дексаметазон 20 мг внутрь в 1–5-й день.

**Блок А**

1. Дексаметазон 20 мг в 1–5-й день
2. Винкристин 2 мг в 1-й день
3. Ифосфамид 800 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день
4. Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день
5. Цитозар 150 мг/м<sup>2</sup> в 4–5-й день
6. Вепезид 100 мг/м<sup>2</sup> в 4–5-й день

**Блок В**

1. **Доксорубин 25 мг/м<sup>2</sup> в 3-й, 4-й дни**
2. Винкристин 2 мг в 1-й день
3. **Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день**
4. Дексаметазон 20 мг в 1–5-й день
5. Циклофосфан 200 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день

**Блок С**

1. Дексаметазон 20 мг в 1–5-й день
2. Вепезид 150 мг/м<sup>2</sup> в 3–5-й день
3. Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> во 2–3-й день
4. Винбластин 10 мг в 1-й день

**Схема 2.** Модифицированная программа ЛБ-М-04  
4 блока: предфаза А-С-А-С (3 мес.).

**Предфаза**

1. Циклофосфан 200 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день.
2. Дексаметазон 20 мг внутрь в 1–5-й день.

**Блок А**

1. Дексаметазон 20 мг в 1–5-й день
2. Винкристин 2 мг в 1-й день
3. Ифосфамид 800 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день
4. Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день
5. Цитозар 150 мг/м<sup>2</sup> в 4–5-й день
6. Вепезид 100 мг/м<sup>2</sup> в 4–5-й день
7. Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в 3-й день
8. Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 1-й день курса: цитозар 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг

**Блок С**

1. Дексаметазон 20 мг в 1–5-й день
2. Вепезид 150 мг/м<sup>2</sup> в 3–5-й день
3. Метотрексат 1500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день
4. Винбластин 10 мг в 1-й день
5. Цитозар 2 г/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки во 2–3-й день
6. Люмбальная пункция с введением 3 препаратов в 1-й день курса: цитозар 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг

Интервал между курсами 21 день.

**Таблица 2.** Результаты лечения пациентов с лейкозом/лимфомой Беркитта и лимфомой Беркитта I–IV стадии (по S. V. Murphy) по протоколу ЛБ-М-04

Параметр	Число пациентов		
	Лейкоз/лимфома Беркитта (n = 16)	I–IV стадия лимфомы Беркитта (n = 28)	Всего (n = 44)
Ремиссия	15 (89%)	25 (89%)	40 (91%)
Прогрессия	1	0	1
Смерть от осложнений ПХТ	0	3	3
Ранний рецидив	2	0	2
5-летняя БРВ, %	87	100	95
5-летняя ОВ, %	81	89	86

Из 23 больных ЛЛБ в 2 случаях проводилось непрограммное лечение, 5 пациентов лечились по протоколу NHL-BFM-90 (все погибли, причины смерти: ранний рецидив — 2 больных, прогрессия — 2, смерть в индукции — 1), 16 больным проведено лечение по протоколу ЛБ-М-04.

В связи с недостаточной эффективностью протокола NHL-BFM-90 (5-летняя БРВ 80%, 5-летняя ОВ 50%), особенно у пациентов с В-ОЛЛ (5 из 5 погибли), в августе 2003 г. в ГНЦ РАМН внедрен новый исследовательский протокол терапии лимфомы Беркитта и ЛЛБ — «Лимфома Беркитта-Москва-04» (ЛБ-М-04). Основная цель создания протокола — повышение эффективности лечения больных с лимфомой Беркитта за счет интенсификации терапии и сокращения ее продолжительности. За основу взят модифицированный протокол NHL-BFM-90, ветвь высокого риска, с дозой метотрексата 1500 мг/м<sup>2</sup>. Протокол NHL-BFM-90 (ветвь высокого риска) представляет собой последовательное проведение 5-дневной предфазы циклофосфаном и дексаметазоном и блоков: А-В-С-А-В-С. В блок А входят: метотрексат, винкристин, ифосфамид, вепезид, цитозар, дексаметазон; в блок В: метотрексат, винкристин, циклофосфан, доксорубин, дексаметазон; в блок С: цитозар, винбластин, дексаметазон, вепезид (см. схему 1).

В связи с высокой химиочувствительностью лимфомы Беркитта предполагалось проводить 4 блока: 2 индукционных и 2 консолидирующих. Дальнейшая химиотерапия представлялась нецелесообразной: она не повышала эффективности лечения, но увеличивала количество осложнений в период цитопени. Было решено интенсифицировать ПХТ первой линии, особенно индукционных курсов, с введением макси-

мально возможного числа препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью. Учитывая данные о наибольшей чувствительности опухоли к высоким дозам метотрексата и цитозара, решено использовать эти препараты в фазе индукции с целью получить максимальный циторедуктивный эффект [10, 25]. Для достижения ремиссии применяли блоки А и С протокола NHL-BFM-90. С целью интенсификации терапии к блоку А добавляли доксорубин, к блоку С — метотрексат. Блок С классически используется при отсутствии ответа на лечение, мы внедрили его в терапию первой линии, когда опухолевые клетки наиболее чувствительны к химиопрепаратам, не дожидаясь формирования первичной резистентности. Курсы консолидации ремиссии были аналогичны индукционным (см. схему 2). Таким образом, блок В был исключен из протокола, а блоки А и С — интенсифицированы препаратами, входящими в блок В. Интервал между блоками остался прежним — 21 день [25–27].

Результаты лечения больных ЛЛБ и лимфомой Беркитта I–IV стадии по протоколу ЛБ-М-04 представлены в табл. 2. Первичная рефрактерность (прогрессия на фоне терапии и ранний рецидив) наблюдалась только у больных ЛЛБ, что и объясняет более низкую 5-летнюю БРВ и ОВ — 87 и 81% в сравнении с пациентами с I–IV стадией заболевания — 100 и 89% соответственно. Три летальных исхода в группе пациентов с I–IV стадией заболевания относятся к периоду первого года внедрения протокола в клиническую практику лечения больных с лимфомой Беркитта, когда отсутствовал опыт ведения этих тяжелых пациентов, не была отработана сопроводительная терапия.

Общая продолжительность лечения — 3–3,5 мес.

Гематологическая токсичность курсов соответствовала III–IV степени. Все курсы сопровождались развитием миелотоксического агранулоцитоза. Характеристика осложнений у больных ЛЛБ в период лечения по протоколу ЛБ-М-04 представлена в табл. 3.

Из представленных результатов видно, что основные терапевтические проблемы наблюдаются при проведении первого блока химиотерапии (раннее начало и большая продолжительность миелотоксического агранулоцитоза, повышенное число инфекционных и геморрагических осложнений, более частое, чем при последующих блоках, развитие тяжелых бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, необходимость в гемодиализе, расширенной сопро-

**Таблица 3.** Характеристика осложнений у пациентов с лейкозом/лимфомой Беркитта при лечении по протоколу ЛБ-М-04

Осложнения в период агранулоцитоза	Блоки/число больных			
	A1 (n = 16)	C1 (n = 16)	A2 (n = 16)	C2 (n = 15)
Продолжительность агранулоцитоза, медиана, дни	11	6	5	7
Продолжительность агранулоцитоза, дни	3–24	1–20	1–10	3–16
Синдром массивного цитолиза опухоли	9 (63%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Стоматит, мукозит	13 (81%)	9 (56%)	13 (81%)	8 (53%)
Эзофагит	4 (25%)	1 (6%)	3 (19%)	0 (0%)
Некротическая энтеропатия	6 (37%)	5 (31%)	3 (19%)	3 (20%)
Пневмония	2 (12%)	0 (0%)	2 (12%)	2 (13%)
Пневмония, острая дыхательная недостаточность, ИВЛ	5 (31%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Сепсис	6 (37%)	2 (12%)	2 (12%)	2 (13%)
Септический шок	2 (12)	11 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Проктит, парапроктит, анальная трещина	0 (0%)	1 (6%)	2 (12%)	1 (7%)
Менингит	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Герпетическая инфекция	2 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)
Мочевая инфекция	2 (12%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Катетерный сепсис	0 (0%)	2 (12%)	1 (6%)	1 (7%)
Геморрагический синдром	6 (37%)	0 (0%)	1 (6%)	1 (7%)
Токсический гепатит	2 (12%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (7%)

водительной терапии, проведение массивной инфузионно-трансфузионной терапии).

Подобная ситуация обусловлена исходно тяжелым состоянием большинства пациентов, связанным с:

- большой опухолевой массой, часто по типу bulky disease;
- интоксикацией;
- истощением вплоть до кахексии;
- предыдущим лечением;
- нарушением функции почек и/или уродинамики за счет специфического поражения почек или сдавления опухолевым конгломератом мочевых путей с развитием ОПН;
- наличием в анамнезе расширенных полостных операций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные диагностические критерии ЛЛБ:

- t(8;14)(q24;q32) или варианты перестройки локуса гена *c-myc* — главный диагностический критерий ЛЛБ;
- бласты в костном мозге более 25 % с характерной морфологией: бластная структура хроматина, интенсивно базофильная вакуолизованная цитоплазма;
- молодой возраст пациентов;
- быстрый рост опухоли (короткий анамнез заболевания);
- большая опухолевая масса;
- наиболее частая локализация опухоли: брюшная полость, забрюшинное пространство;
- В-симптомы, повышение активности ЛДГ;
- высокая пролиферативная активность (Ki-67 около 100 %); наличие В-клеточных маркеров: CD10+, bcl-6+, slgM+.

Наиболее перспективным направлением в терапии ЛЛБ представляется короткая интенсивная ПХТ. При лечении по протоколу ЛБ-М-04 5-летняя БРВ составила 87 %, 5-летняя ОВ — 81 %. Для повышения эффективности терапии представляется целесообразным включение в протокол ритуксимаба (Мабтера).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Murphy S.B. Classification, staging and results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin. Oncol.* 1980; 7(3): 332–9.
2. Clift R.A., Wright D.H., Clifford P. Leukaemia in Burkitt's lymphoma. *Blood* 1963; 22(3): 243–51.
3. Blum K.A., Lozansky G., Byrd J. Adult Burkitt's leukaemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3009–20.
4. Финк О.С., Барях Е.А., Кравченко С.К., Фоломеев В.Н. Тактика терапии лимфомы Беркитта с вовлечением миндалин и угрозой асфиксии. *Гематол. и трансфузиол.* 2009; 54(3): 28–30.
5. Барях Е.А., Кравченко С.К., Обухова Т.Н. и др. Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение. *Клин. онкогематол.* 2009; 2(2): 137–46.
6. Ziegler J.L., Morrow R.H., Fass L. et al. Treatment of Burkitt's lymphoma tumor with cyclophosphamide. *Cancer* 1970; 26(2): 474–84.
7. Baccarani M., Corbelli G., Amadori S. et al. Adolescent and adult lymphoblastic leukemia: prognostic features and outcome of therapy — a study of 293 patients. *Blood* 1982; 60: 677–84.
8. Gill P.S., Meyer P.R., Pavlova Z. et al. B-cell acute lymphocytic leukemia in adults: clinical, morphologic and immunologic findings. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 737–43.
9. Bernstein J.I., Coleman C.N., Strickler J.G. et al. Combined modality therapy for adult with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and Burkitt-like type). *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 847–58.
10. Hoelzer D., Ludwig J., Thiel E. et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87: 495–508.
11. Magrath I., Adde M., Shad A. et al. Adult and children with small noncleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 925–34.
12. Soussain C., Patte C., Ostronoff M. et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adult. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 1995; 85: 664–74.
13. 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.
14. Bowman W., Shuster J., Cook B. et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a Pediatric Oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1252–61.
15. 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.
16. Patte C., Philip T., Rodary C. et al. Improved survival rate in children with stage III–IV B-cell non-Hodgkin lymphoma and leukemia using multiagent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J. Clin. Oncol.* 1986; 8: 1219–26.
17. Reiter A., Schrappe M., Ludwig W.-D. et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992; 90: 2471–8.
18. Reiter A., Schrappe M., Parwaresch R. et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage — a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 359–72.
19. Murphy S., Bowman W., Abramovitch M. et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B-cell (Slg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 1732–9.
20. 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.
21. Самочатова Е.В., Островская А.В., Карачунский А.И. и др. Значение верификации варианта неходжкинских лимфом у детей для эффективности лечения по современным протоколам. *Гематол. и трансфузиол.* 2000; 6: 9–14.
22. Самочатова Е.В., Алейникова О.В., Беликова Л.Ю. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: клиническая характеристика, возможности диагностики и терапии; по данным клиник России и Белоруссии. *Гематол. и трансфузиол.* 2001; 46(1): 3–10.
23. Самочатова Е.В., Мякова Н.В., Литвинов Д.В. и др. Применение ритуксимаба (мабтеры) в комбинированном лечении В-клеточных неходжкинских лимфом у детей: предварительные результаты. *Вопр. гематол. онколог. и иммунопат. в педиатрии* 2004; 3(4): 54–9.
24. Lones M.A., Sanger W.G., Le Beau M.M. et al. Chromosome abnormalities may correlate with prognosis in Burkitt/Burkitt-like lymphomas of children and adolescents. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004; 26(3): 169–78.
25. Барях Е.А. Диагностика и лечение лимфомы Беркитта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
26. Барях Е.А., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Лечение беркиттоподобной лимфомы взрослых. *Тер. арх.* 2005; 7: 53–8.
27. Барях Е.А., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии лимфомы Беркитта взрослых ЛБ-М-04: промежуточные результаты. *Гематол. и трансфузиол.* 2006; 6: 3–11.