

Burkitt's Lymphoma: Clinical Characterization, Diagnostic and Treatment

*E. A. Baryakh, T. N. Obukhova, S. K. Kravchenko,
E. E. Zvonkov, A. M. Kremetskaja, G. A. Klyasova,
A. J. Terehova, A. I. Vorobjov*

SUMMARY

Burkitt's lymphoma (BL) is the most aggressive B-cell lymphoid neoplasm, which growth fraction approximates 100 %. BL has specific chromosomal abnormalities (t(8;14)(q24;q32), rarely — t(2;8)(p12;q32), t(8;22)(q24;q11)). Three clinical variants of BL are recognized (endemic, sporadic and immunodeficiency-associated BL), each manifesting differences in clinical presentation, morphology and biology. Extranodal sites are most often involved with some variation according to the clinical variants. In all three clinical variants patients are at risk for central nervous system and bone marrow involvement. BL patients are staged according to the system of S. B. Murphy. 80 % of patients present at advanced stages (III, IV or L3 B-ALL). Despite the rapid proliferative rate, BL is one of the most chemosensitive lymphoid neoplasms. The intensification and shorter treatment duration of chemotherapy allowed the remissions in 85–90 % cases and increased 5-year survival up to 60–65 % (depending on the stage of the disease). Several pediatric regimens have been quite successful in the treatment of adult cases of BL. New short-term high-intensive protocols LMB and CODOX-M/IVAC made it possible to obtain much better results compared with less intensive protocols. However, these results were worse than those in children. This fact can be accounted for by the more frequent bone marrow and CNS involvement and different drug metabolism in adults which increases toxicity of intensive chemotherapy regimens. 37 patients participated in the study performed in the Russian Hematological Research Center between August 2003 and December 2008. The treatment was based on experimental high intensive protocol BL-M-04. The 5-year disease-free survival was 97 % with 5-year overall survival of 89 %. The use of this protocol can achieve rapid tumor regression with a short treatment duration due to chemotherapy intensification and acceptable toxicity. Unfavorable prognostic factors, which require intensive treatment include the following: age > 15 years, female sex, elevated serum LDH, bone marrow and CNS involvement, bulky disease, high International Prognostic Index (IPI).

Keywords:

Burkitt's lymphoma, Burkitt-like lymphoma, endemic variant, sporadic variant.

Russian Hematological Scientific Center, RAMS, Moscow

Контакты: baryakh@mail.ru

Принято в печать: 26 мая 2009 г.

Лимфома Беркитта: клиника, диагностика, лечение

*Е. А. Барях, С. К. Кравченко, Т. Н. Обухова, Е. Е. Звонков,
А. М. Кременецкая, Г. А. Клясова, А. Ю. Терехова, А. И. Воробьев*

РЕФЕРАТ

Лимфома Беркитта (ЛБ) является наиболее агрессивной В-клеточной опухолью с высокой фракцией пролиферирующих клеток (Ki-67 около 100 %) и типичными хромосомными аномалиями (t(8;14)(q24;q32), реже — t(2;8)(p12;q32), t(8;22)(q24;q11)). Выделяют три клинических варианта ЛБ: эндемический, спорадический и ассоциированный с ВИЧ, каждый из которых различается по клиническим проявлениям, морфологической картине и биологическим особенностям. Наиболее часто поражаются экстранодальные органы. Вовлечение в опухолевый процесс ЦНС и костного мозга типично для всех трех клинических вариантов. Стадирование ЛБ осуществляется в соответствии с классификацией S. B. Murphy. 80 % пациентов имеют генерализованные стадии заболевания (III, IV или В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), L3-вариант). Несмотря на высокую пролиферативную активность, ЛБ является одной из наиболее химиочувствительных опухолей. Интенсификация химиотерапии и сокращение ее продолжительности позволили достичь ремиссии у 85–90 % больных и увеличить 5-летнюю общую выживаемость до 60–65 % в зависимости от стадии заболевания. Часть педиатрических протоколов успешно использовалась у взрослых пациентов с ЛБ. Новые высокоинтенсивные программы LMB и CODOX-M/IVAC позволили получить лучшие результаты в сравнении с менее интенсивными протоколами. Однако полученные результаты уступали таковым у детей. Данную ситуацию объясняли более частым поражением костного мозга и ЦНС, большей токсичностью интенсивных режимов ПХТ. В Гематологическом научном центре 37 пациентов с ЛБ включены в исследование, проводимое с августа 2003 г. по декабрь 2008 г. Лечение проводилось по экспериментальному высокоинтенсивному протоколу ЛБ-М-04. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 97 %, 5-летняя общая — 88 %. Данная программа позволяет достичь быстрой регрессии опухоли и сократить продолжительность лечения за счет интенсификации химиотерапии при приемлемой токсичности. К неблагоприятным прогностическим факторам, требующим интенсификации терапии, относят возраст старше 15 лет, женский пол, повышение активности лактатдегидрогеназы, поражение костного мозга и ЦНС, большую опухолевую массу по типу «bulky disease», высокий международный прогностический индекс.

Ключевые слова

лимфома Беркитта, беркиттоподобная лимфома, эндемический вариант, спорадический вариант.

В отдельных случаях гистологическая картина больше напоминает картину при ДВККЛ, феномен «звездного неба» может отсутствовать. В цитологическом препарате типичен несколько больший клеточный полиморфизм (промежуточный между ЛБ и ДВККЛ): клетки среднего и крупного размера, разной формы, с бластной структурой хроматина, интенсивной базофильной вакуолизированной цитоплазмой. Много митозов. При всех вариантах (эндемическом, спорадическом, ВИЧ-ассоциированном) морфологическая картина одинакова.¹⁶

ИММУНОФЕНОТИП

Опухолевые клетки sIg⁺ экспрессируют В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a), bcl-6+, CD10+, CD23-, CD5-, CD34-, TdT-; фракция пролиферирующих клеток (Ki-67) крайне высокая — приближается к 100 %. Экспрессия маркеров CD10 и bcl-6 подтверждает происхождение клеток ЛБ из герминального центра фолликула.¹⁷ Для ЛБ характерны высокий уровень экспрессии гена *p53* и низкий уровень гена *bcl-2*, отсутствие молекул адгезии (CD54, CD58) и хоуминг-рецепторов (CD44), а также низкий уровень цитотоксических Т-лимфоцитов.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Транслокации с участием локуса 8q24 выявляют в 100 % случаев ЛБ. Наличие данной транслокации — один из главных диагностических критериев этого заболевания. В 80 % случаев происходит транслокация с партнерским локусом Н-цепи иммуноглобулина t(8;14)(q24;q32), в 20 % — с локусами легких цепей иммуноглобулина: в 15 % — с локусом λ-цепи t(8;22)(q34;q11), в 5 % — с локусом κ-цепи t(2;8)(p11;q24).¹⁸ Результатом произошедшей транслокации является нарушение регуляции протоонкогена *myc*. В нормальных В-клетках уровень экспрессии гена *myc* жестко отрегулирован. В опухолевых клетках происходит усиление экспрессии *myc* за счет влияния мощных гетерологичных элементов, регулирующих экспрессию генов иммуноглобулинов. При транслокации *myc* встраивается в район гена *IgH* или *IgL*, при этом оказываясь в области активированных в В-клетках *IgH* или *IgL*-энхансеров, что приводит к его непрерывной экспрессии. Также усиление экспрессии *myc* происходит за счет его структурных повреждений (мутаций), что ведет к изменению регуляции экспрессии и функции продукта гена *myc*. Белок MYC работает как фактор транскрипции и регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз.

На молекулярном уровне структура транслокаций с участием *c-myc* гетерогенна.¹⁹ При эЛБ разрывы на хромосоме 8 располагаются на большом по протяженности участке (> 200 000 п. н.), а на хромосоме 14 разрывы происходят в пределах JH-региона или в непосредственной близости от него.²⁰ При сЛБ точка разрыва в гене *IgH* располагается в области S (switch region), а поломка на хромосоме 8 — вблизи или непосредственно на 5'-конце гена *myc*.²¹

Точки разрыва в гене *c-myc* при t(8;14)(q24;q32) и более редких t(8;22)(q24;q11) и t(2;8)(p12;q24) отличаются. При t(8;14)(q24;q32) разрыв на хромосоме 8 происходит на участке, прилежащем к 5'-концу гена *myc*, в то время как при t(8;22)(q24;q11) и t(2;8)(p12;q24) разрывы располагаются в области 3'-конца гена *myc*.²¹

Данные литературы о вторичных хромосомных аномалиях при ЛБ ограничены. Более чем в 70 % случаев ЛБ наблюдаются дополнительные хромосомные перестройки. В структурные перестройки чаще других вовлекаются области

1q, 6q, 7q, 17p. В большинстве случаев определяются дупликации или трисомии хромосом 1 и 7 и делеции хромосомы 6.²² Перестройки с участием 6q, 7q, 13q являются прогностически неблагоприятными.²³

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Эндемический вариант

При эЛБ наиболее часто поражаются кости лицевого скелета — верхняя и нижняя челюсти, орбита, а также мягкие ткани лица. У большинства больных с поражением челюстей опухоль развивается в области альвеолярного отростка верхней челюсти, приводя постепенно к расширению альвеолы и потере зубов, в начале молярных и премолярных, затем и других. При поражении челюсти среди ранних рентгенологических находок отмечают костные образования лужно развивающихся зубов. В дальнейшем при рентгенографии выявляются смещения зубов и множественные участки разрежения в этой области, при этом используется термин «анархия зубов». Типичными рентгенологическими проявлениями являются нарушения костной трабекулярной структуры, появление очагов остеолитической деструкции, множественные дефекты надкостницы.²⁴

Другими, часто вовлекаемыми органами являются яичники, яички, щитовидная железа, слюнные железы, почки, молочные железы.²⁵

Поражение ЦНС в дебюте заболевания выявляют у 30–34 % детей: нейролейкоз (40 %), краниальная нейропатия (32 %) и интратумор спинного мозга (40 %). Значительно чаще вовлечение мозговых оболочек и черепно-мозговых нервов наблюдается у больных с поражением лицевого скелета. Изолированное поражение головного мозга в виде интратумора при эЛБ встречается крайне редко, как правило у детей с ВИЧ-инфекцией.²⁶ Вовлечение костного мозга у детей наблюдается редко (8–10 % случаев), у взрослых — значительно чаще (25 %).²⁵

Спорадический вариант

Для сЛБ характерно поражение тонкой кишки (чаще ее терминального отдела), брыжейки, а также желудка, печени, толстой кишки, брыжины и забрюшинного пространства. Типично вовлечение в опухолевый процесс ЦНС, яичников, яичек, лимфоузлов — абдоминальных и забрюшинных, гораздо реже периферических.²⁷ Специфическое поражение костного мозга наблюдается в 20–35 % случаев, нейролейкоз — в 20–25 %.⁹ Как правило, заболевание проявляется быстрым увеличением живота за счет интенсивного роста опухоли и нарастающего асцита. В большинстве случаев поражение органов брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом, вовлекающим несколько внутренних органов, реже имеются множественные очаговые поражения печени, почек, поджелудочной железы, кишечника. Возможно развитие кишечной непроходимости как за счет опухолевого поражения кишки, так и за счет ее сдавления, а также желудочно-кишечного кровотечения на фоне специфической инфильтрации желудка и/или кишечника.²⁷

В Европе поражение ЦНС выявляют у 20–25 % больных,⁹ в США — у 15 %.²⁸ Вовлечение ЦНС (особенно в виде нейролейкоза) чаще определяется при специфической инфильтрации носоглотки и придаточных пазух носа, поражениях орбиты, гонад, костного мозга, молочных желез и костей, особенно лицевых. К другим причинам, увеличивающим частоту вовлечения ЦНС, относят лейкомизацию, наличие более одного экстранодального очага поражения.²⁹ Первичное вовлечение спинного мозга при сЛБ встречается

значительно реже, чем при эЛБ. Описаны единичные наблюдения интратумора спинного мозга у детей и взрослых. В редких случаях при сЛБ поражаются кости лицевого скелета (верхняя и нижняя челюсти, орбита) и мягкие ткани лица.

Как правило, больные поступают в стационар в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, обусловленном большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями. Нередко основной терапевтической проблемой у больных ЛБ становится прогрессирующая острая почечная недостаточность (ОПН). Наиболее частые причины ее развития: специфическое поражение почек, нарушение уродинамики за счет сдавления мочеточников опухолевым конгломератом брюшной полости, забрюшинного пространства или малого таза с развитием пострентальной анурии и мочекишечная нефропатия. Практически всегда есть В-симптомы. Характерно быстрое похудение (на 10–15–20 кг за месяц), вплоть до кахексии, выраженная потливость, лихорадка до фебрильных цифр.⁹

Клинические особенности больных сЛБ (собственные наблюдения)

С 1995 по 2008 г. в ГНЦ РАМН наблюдалось 72 больных с цитогенетически подтвержденным диагнозом сЛБ. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таким образом, характерными клиническими особенностями ЛБ являются молодой возраст пациентов, преимущественно мужской пол, наличие В-симптомов, короткий анамнез заболевания, генерализованные стадии, экстра-

нодальные поражения, частое вовлечение костного мозга и ЦНС, что соответствует данным других исследователей.⁸ Наши данные свидетельствуют, что большинство больных ЛБ на момент установления диагноза находятся в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, имеют генерализованные стадии заболевания, В-симптомы, электролитные нарушения, нередко выявляется ОПН. Как правило, поражение органов брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом, вовлекающим несколько внутренних органов, реже имеются множественные очаговые поражения печени, почек, поджелудочной железы, кишечника. Отмечено частое поражение кишечника у мужчин. Обращает на себя внимание, что ЛБ женских половых органов (яичников, реже — матки) в большинстве случаев выявляется у пациенток детородного возраста. Подобные наблюдения мы не встретили в литературе. Частота вовлечения костного мозга и ЦНС у больных ЛБ в России соответствует данным, приводимым европейскими исследователями.⁹ Поражение ЦНС (особенно в виде нейролейкоза) чаще выявляется при специфической инфильтрации носоглотки и придаточных пазух носа, поражениях костей, особенно лицевых, гонад, костного мозга. Наши данные также свидетельствуют о высокой частоте вовлечения ЦНС у мужчин. При сЛБ у взрослых крайне редко выявляют поражение лицевого скелета (верхней и нижней челюсти, орбиты), мягких тканей лица,³⁰ вальдейерова кольца, рото- и/или носоглотки.³¹ Однако, по нашим данным, такая локализация опухоли имеет место у 17 % больных.

ВИЧ-ассоциированный вариант

Для варианта, ассоциированного с иммунодефицитом как при ВИЧ-инфекции, так и после трансплантации солидных органов, характерны генерализованная лимфаденопатия (рис. 3), вовлечение селезенки, частое поражение костного мозга (30–38 %), наличие В-симптомов. Нейролейкоз диагностируется у 13–17 % больных.³²



Рис. 3. Внешний вид больного с ВИЧ-ассоциированной лимфомой Беркитта

При развернутой ВИЧ-инфекции (СПИДе) поражение ЦНС наблюдается у 70 % взрослых.³³ Описаны единичные наблюдения поражения лицевого скелета.

СТАДИРОВАНИЕ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

Для определения распространенности опухолевых процессов используют классификацию S. В. Murphy:

I стадия: одна экстранодальная или нодальная опухоль без локального распространения, исключаются опухоли средостения, брюшной полости и эпидурального пространства;

Таблица 1. Характеристика больных с лимфомой Беркитта

Параметр		Число больных (n = 72)		
Пол	Мужской	51 (71 %)		
	Женский	21 (29 %)		
	Соотношение мужчин/женщин	2,5/1		
Возраст	Интервал, годы	14–69		
	Медиана, годы	27		
Стадия	I	5 (7 %)		
	II	9 (12,5 %)		
	III	25 (35 %)		
	IV	14 (19,5 %)		
	В-ОЛЛ	19 (26 %)		
Анамнез заболевания	Диапазон, мес.	0,5–3,5		
	Медиана, мес.	1,5		
Поражение костного мозга		22 (31 %)		
Поражение ЦНС		17 (24 %)		
Поражение костного мозга и центральной нервной системы		9 (12,5 %)		
Локализация	Экстранодальная	Кишечник	27 (38 %)	
		Печень	23 (32 %)	
		Почки	12 (17 %)	
		Желудок	17 (24 %)	
		Поджелудочная железа	12 (17 %)	
		Яичники	8 (38 %)	
		Лицевой скелет, рото-, носоглотка	12 (17 %)	
		Кости	8 (11 %)	
		Яички	4 (8 %)	
		Нодальная	Периферические лимфоузлы	15 (21 %)
			Медиастинальные лимфоузлы	6 (8 %)
		Селезенка	12 (15 %)	
Асцит		25 (48 %)		
Плеврит		11 (15 %)		
Сдавление мочеточников		10 (14 %)		
Острая почечная недостаточность		12 (17 %)		
В-симптомы		42 (81 %)		
Повышение активности ЛДГ		43 (83 %)		

II стадия: нодальная или экстранодальная опухоль с/ без поражения регионарных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы, за исключением опухоли средостения, брюшной полости (кроме илеоцекальной области) и эпидурального пространства;

III стадия: нодальная или экстранодальная опухоль по обе стороны диафрагмы, все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные), все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные), все параспинальные и эпидуральные опухоли, независимо от других мест поражения;

IV стадия: любая из перечисленных выше с начальным поражением ЦНС и/или костного мозга (бласти менее 20 %) и/или мультифокальное поражение скелета;

В-ОЛЛ (по типу L3): поражение костного мозга (бласти более 20 %).

Дифференциальная диагностика ЛБ проводится в первую очередь с ДВККЛ с высокой пролиферативной активностью. Существует так называемая серая зона — группа лимфом с признаками как ДВККЛ, так и ЛБ. В большинстве этих случаев установление диагноза без цитогенетического подтверждения не представляется возможным.

ЛЕЧЕНИЕ

Историю программной терапии ЛБ можно разделить на пять последовательных этапов:

- монотерапия циклофосфаном;
- лечение по схемам В-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 ЛБ были предприняты в конце 60-х годов прошлого века Джоном Зиглером, использовавшим для лечения эЛБ монотерапию циклофосфаном в дозе 40 мг/кг с интервалом между введениями 2 нед. При I–III стадии 2-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышала 45 %, все больные с IV стадией/В-ОЛЛ погибли в течение 4–6 мес.³⁴ Лечение по протоколам ОЛЛ оказалось малоэффективным, краткосрочные ремиссии достигались у 20–60 % больных, 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) не превышала 30 %.^{35,36} В дальнейшем предпринималась попытка использовать при ЛБ СНОР и СНОР-подобные курсы. С помощью данных программ удавалось добиться лишь кратковременной ремиссии у 40–50 % больных.³⁷

Нами также подтверждена полная неэффективность терапии по программе СНОР у больных ЛБ. В большинстве случаев пациентам исходно был установлен неправильный диагноз — ДВККЛ и проведено лечение по «золотому стандарту» лимфом — программе СНОР. В дальнейшем, при прогрессии заболевания больные консультированы в ГНЦ РАМН, где при пересмотре препаратов и проведении дополнительных исследований диагностирована ЛБ. У всех 14 больных терапия по программе СНОР и СНОР-подобными курсами была неэффективна: кратковременная ремиссия достигнута у 2 (14,5 %) пациентов с последующим ранним рецидивом, частичный ответ в виде незначительного сокращения опухоли наблюдался у 2 (14,5 %) больных, прогрессия заболевания — у 10 (71 %) (табл. 2). Таким образом, дальнейшее использование программы СНОР представлялось нецелесообразным в связи с ее крайне низкой эффективностью.

Таблица 2. Характеристика больных и результаты лечения по программе СНОР и СНОР-подобными курсами

Параметр		Число больных (n = 14)
Пол	Мужской	9
	Женский	5
Возраст	Диапазон, годы	14–42
	Медиана, годы	28,5
Стадия	I	0
	II	3
	III	3
	IV	5
	В-ОЛЛ	3
В-симптомы		10 (71 %)
Повышение активности ЛДГ		14 (100 %)
Ответ на терапию	Прогрессия	10 (71 %)
	Ремиссия, ранний рецидив	2 (14,5 %)
	Частичный ответ	2 (14,5 %)

В дальнейшем лечение развивалось 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.^{38–41} Впервые короткие интенсивные схемы полихимиотерапии (ПХТ), включавшие фракционированное введение циклофосфана, ифосфамид, винкристин, метотрексат, доксорубин, цитозар, а также адекватную профилактику нейролейкоза, были применены 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.^{42–47} Терапия по программе NHL-BFM-90 дала возможность достичь 6-летнюю бессобытийную выживаемость при RI, RII и RIII группах риска у 100, 96 и 78 % пациентов соответственно.⁴⁸ Сопоставимые результаты получены отечественными детскими гематологами.^{49–51} S. V. Murphy предложила для использования у детей режим Нурег-CVAD: полные ремиссии удалось достичь у 93 % пациентов. 4-летняя БРВ составила 79 % у пациентов с ЛБ (I–IV стадия) и 65 % — у больных с L3 В-ОЛЛ.⁴⁷ Становилось очевидным, что интенсификация терапии позволяет получить наилучшие результаты, не увеличивает число рецидивов, в т. ч. у больных с факторами плохого прогноза. Это подтверждали результаты лечения детей по протоколам LMB и CODOX-M/IVAC и другим высокоинтенсивным программам.^{39,40}

Использование аналогичных протоколов у взрослых позволило достичь ремиссии у 63–79 % пациентов, но 2-летняя БРВ и ОВ составляли 50–65 %, а у пациентов с L3 В-ОЛЛ — 30–50 %.^{39,40} В ГНЦ РАМН при лечении больных по протоколу NHL-BFM-90 (1995–2003 гг.) получены аналогичные результаты (табл. 3).

5-летняя БРВ составила — 80 %, 5-летняя ОВ — 50 % (рис. 4). Среди первично-рефрактерных пациентов преобладали больные с поражением костного мозга по типу L3 В-ОЛЛ.

Таким образом, полученные результаты уступали таковым у детей. Данную ситуацию объясняли более частым поражением костного мозга и ЦНС, большей токсичностью интенсивных режимов ПХТ. В то же время I. Magrath получил одинаковые результаты при лечении детей и молодых взрослых курсами CODOX-M/IVAC, 2-летняя БРВ составила 92 %.³⁹ Следует отметить, что средний возраст взрослых пациентов был 25 лет и только 3 больных имели IV стадию заболевания и В-ОЛЛ. Лечение по протоколу LMB позволило получить ремиссии у 89 % взрослых с I–III стадией заболевания (возрастная медиана 26 лет) и 3-летнюю БРВ у 71 % пациентов. Результаты лечения по протоколу LMB

Таблица 3. Результаты лечения больных с лимфомой Беркитта по программе NHL-BFM-90

Параметр		Число больных (n = 12)
Пол	Мужской	12
	Женский	0
Возраст	Диапазон, годы	14–42
	Медиана, годы	22
Стадия	I	1
	II	1
	III	4
	IV	1
	В-ОЛЛ	5
В-симптомы		9 (75 %)
Повышение активности ЛДГ		9 (75 %)
Ответ на терапию	Смерть от осложнений ПХТ	2
	Ремиссия, ранний рецидив	3
	Ремиссия	6
	Прогрессирование	1

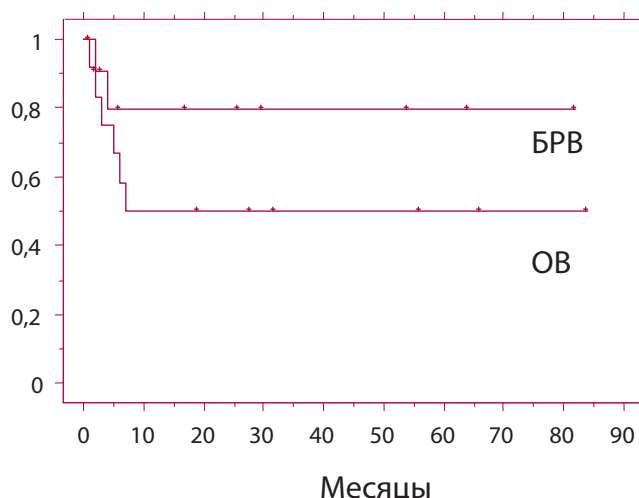


Рис. 4. 5-летняя общая и 5-летняя безрецидивная выживаемости больных с лимфомой Беркитта, получавших терапию по протоколу NHL-BFM-90

Схема 1. Программа NHL-BFM-90

Предфаза + 6 блоков: А-В-С-А-В-С (5-6 месяцев)

Предфаза

1. Циклофосфан 200 мг/м² 1-5 дни
2. Дексаметазон 20 мг внутрь 1-5 дни

Блок А

1. Дексаметазон 10 мг/м² в/в 1-5 дни
2. Винкристин 2 мг 1 день
3. Ифосфамид 800 мг/м² 1-5 дни
4. Метотрексат 1500 мг/м² 1 день
5. Цитозар 150 мг/м² 4-5 дни
6. Вепезид 100 мг/м² 4-5 дни

Блок В

1. Доксорубицин 25 мг/м² 1,2 дни
2. Винкристин 2 мг 1 день
3. Метотрексат 1500 мг/м² 1 день
4. Дексаметазон 10 мг/м² в/в 1-5 дни
5. Циклофосфан 200 мг/м² 1-5 дни

Блок С

1. Дексаметазон 10 мг/м² в/в 1-5 дни
2. Вепезид 150 мг/м² 3-5 дни
3. Цитозар 2 г/м² 2 раза в день 2-3 дни
4. Винбластин 10 мг 1 день

Схема 2. Модифицированная программа ЛБ-М-04

Предфаза + 4 блока: А-С-А-С (3 месяца)

Предфаза

3. Циклофосфан 200 мг/м² 1-5 дни
4. Дексаметазон 10 мг/м² в/в 1-5 дни

Блок А

1. Дексаметазон 10 мг/м² в/в 1-5 дни
2. Винкристин 2 мг 1 день
3. Ифосфамид 800 мг/м² 1-5 дни
4. Метотрексат 1500 мг/м² в 1 день
5. Цитозар 150 мг/м² 4-5 дни
6. Вепезид 100 мг/м² 4-5 дни
7. Доксорубицин 50 мг/м² в 3 день

Блок С

1. Дексаметазон 10 мг/м² в/в 1-5 дни
2. Вепезид 150 мг/м² 3-5 дни
3. Метотрексат 1500 мг/м² 1 день
4. Винбластин 10 мг 1 день
5. Цитозар 2 г/м² 2 раза в день 2-3 дни

Интервал между курсами 21 день, люмбальная пункция с интратекальным введением цитозара 30 мг, метотрексата 15 мг, дексаметазона 4 мг в 0 день каждого блока

детей и взрослых с I–III стадиями были сопоставимы, при IV стадии 3-летняя БРВ у детей составила 76 %, у взрослых — только 56–57 %.⁴⁰

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

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 ЛБ — Лимфома Беркитта-Москва-04 (ЛБ-М-04). Основной целью создания протокола стало повышение эффективности лечения больных ЛБ за счет интенсификации терапии и сокращения ее продолжительности. За основу взят модифицированный протокол NHL-BFM-90, ветвь высокого риска, с дозой метотрексата 1500 мг/м². 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 препараты: метотрексат, винкристин, ифосфамид, вепезид, цитозар, дексаметазон; в блок В — метотрексат, винкристин, циклофосфан, доксорубицин, дексаметазон; в блок С — цитозар, винбластин, дексаметазон, вепезид.

В связи с высокой химиочувствительностью ЛБ предполагалось проводить 4 блока: 2 индукционных и 2 консолидирующих. Дальнейшая химиотерапия представлялась нецелесообразной: она не повышала эффективности лечения, но увеличивала количество осложнений в период цитопении. Было решено интенсифицировать ПХТ первой линии, особенно индукционных курсов, с введением максимально возможного числа препаратов, не обладающих перекрестной резистентностью. Учитывая данные о наибольшей чувствительности опухоли к высоким дозам метотрексата и цито-

зара, решено использовать эти препараты в фазе индукции с целью получить максимальный циторедуктивный эффект. 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.⁶³⁻⁶⁵ С августа 2003 г. по декабрь 2008 г. в протокол включено 37 пациентов. Характеристика больных и результаты лечения представлены в табл. 4.

У 34 (92 %) пациентов была достигнута ремиссия после 1–2 блоков; 33 находятся в первой полной ремиссии со средним периодом наблюдения 27 мес. (4–68 мес.). У 1 больного диагностирован ранний рецидив через месяц после завершения лечения. Трое больных погибли от осложнений химиотерапии в период индукции ремиссии: 1 пациент умер от травматической субдуральной гематомы на фоне тромбоцитопении $40 \times 10^9/\text{л}$, 1 — от молниеносного грибкового сепсиса в период индукции ремиссии, 1 — от синегнойного сепсиса в периоде агранулоцитоза после второго блока терапии. Общая продолжительность лечения составила 3–3,5 мес., 5-летняя БРВ — 97 %, 5-летняя ОВ — 89 % (рис. 5).

Летальность в процессе химиотерапии составила 8 % (3 больных), во всех случаях в индукции ремиссии. Гематологическая токсичность курсов соответствовала III–IV степени. Все курсы сопровождались развитием миелотоксического

Таблица 4. Характеристика больных и результаты лечения по программе ЛБ-М-04

Параметр		Число больных (n = 37)
Пол	Мужской	23
	Женский	14
Возраст	Диапазон, годы	15–69
	Медиана, годы	29
Стадия	I	2
	II	3
	III	15
	IV	6
	В-ОЛЛ	11
В-симптомы		30 (81 %)
Повышение активности ЛДГ		29 (78 %)
ОПН		14
Ответ на терапию	Смерть от осложнений ПХТ	3
	Ремиссия, ранний рецидив	1
	Ремиссия	33

агранулоцитоза, средний период которого составил 6 дней (1–23 дня). Инфекционные осложнения сопровождали 90 % лечебных блоков: лихорадка — 65 % курсов, мукозит III–IV степени — 48 %, некротическая энтеропатия — 14 %, сепсис — 11 %, пневмония — 11 %, парапроктит — 6 %, лихорадка без очага инфекции — 21 %. По количеству инфекционных и геморрагических осложнений, возникающих в период цитопении после блоков А и С, существенных различий не выявлено. Наибольшая гематологическая токсичность наблюдалась в период проведения первого курса химиотерапии — блока А, что связано с исходно тяжелым состоянием пациентов при поступлении. Большинство тяжелых осложнений (сепсис, пневмония с острой дыхательной недостаточностью, вирусный менингоэнцефалит и т. д.) во

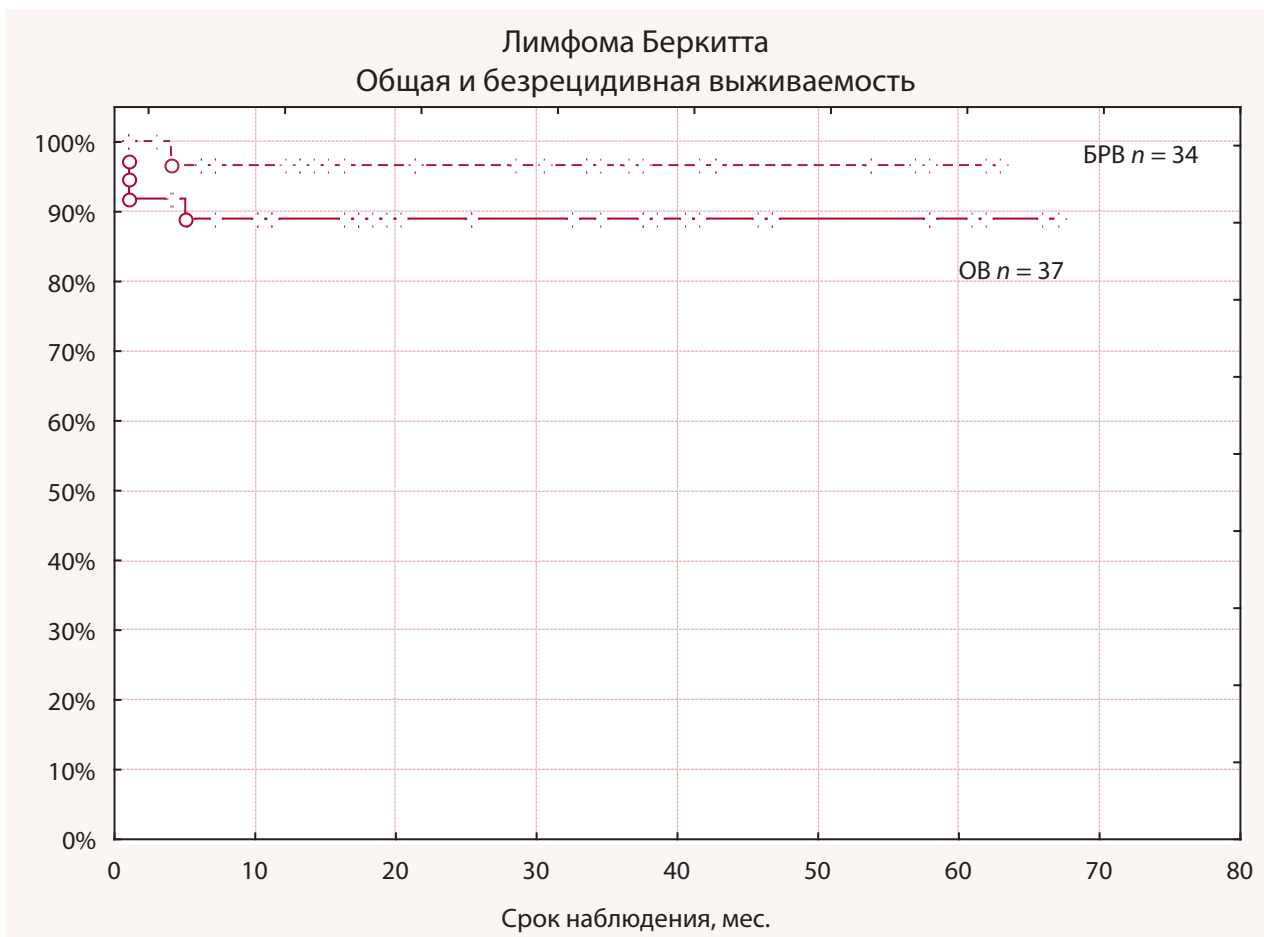


Рис. 5. 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость больных с лимфомой Беркитта, получавших лечение по протоколу ЛБ-М-04

Таблица 5. Результаты терапии взрослых больных с лимфомой Беркитта

Протокол	Число больных	Возраст, годы		Полная ремиссия, %	БРВ		БСВ		ОВ		Источник
		Медиана	Диапазон		%	годы	%	годы	%	годы	
Stanford	18	25	15–75	78	71,3	1	НД	66,8	2	37	
MD Anderson 81-01 и 84-30	44	32	17–72	80	60	5	НД	52	5	52	
Vanderbilt	20	44,5	21–69	85	60	5	НД	НД		53	
ProMACE-MOPP	17	36	19–90	64,7	61	15	НД	35	15	54	
ProMACE-Cytabom	8	НД	НД	100	86	15	НД	88	15	54	
ACVBP	52	34	НД	85	НД		47	5	53	5	55
LMB 81, 84, 86, 89	65	26	17–65	89	НД		71	3	74	3	56
LMB 81, 84, 86, 89	51	33	НД	83	НД		61	2	66	2	57
NHL-BFM 83	24	33	15–38	63	50	8	НД	49	8	38	
NHL-BFM 86	35	36	18–65	74	71	4	НД	51	4	38	
POG 8617	8	35	19–64	100	НД		75	2,3	НД		58
CODOX-M/IVAC	26	25	18–59	92,3	НД		84	1	НД		59
CODOX-M/IVAC	14	47	НД	86	72	1,9	НД	НД		60	
CODOX-M/IVAC	52	35	15–60	75	НД		64,6	2	72,8	2	59
Hyper-CVAD	26	58	17–79	81	63	3	НД	49	3	41	
R-Hyper-CVAD	20	52	27–77	89	86	1	НД	НД		61	
CALGB	54	44	18–71	80	50	4	НД	51	4	62	

НД — нет данных; БСВ — бессобытийная выживаемость.

время проведения первого курса химиотерапии и в период агранулоцитоза развивалось у пациентов с IV стадией и В-ОЛЛ. Дополнительными отягчающими факторами являлись кахексия, предшествующие полостные операции, наличие специфического поражения почек и ОПН. У больных с сочетанием нескольких неблагоприятных факторов чаще развивались угрожающие жизни инфекции. В период проведения последующих блоков количество инфекционных осложнений было сопоставимо с таковым у пациентов с I–III стадией.

Геморрагические осложнения в виде носовых, десневых, маточных кровотечений, петехий и экхимозов наблюдались у 50 % пациентов с IV стадией и В-ОЛЛ в период агранулоцитоза после первого блока и требовали проведения заместительной терапии — трансфузий свежезамороженной плазмы, концентрата тромбоцитов, эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов. В дальнейшем у большинства больных период тромбоцитопении не был длительным и не сопровождался развитием геморрагических осложнений, необходимости в трансфузиях либо не было, либо требовались 1–2-кратные трансфузии 4–8 доз концентрата тромбоцитов в течение всего периода агранулоцитоза. У 2 больных на фоне проведения первого курса ПХТ в период распада опухоли развился развернутый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, потребовавший массивной гемокомпонентной заместительной терапии.

При наличии ОПН на момент начала ПХТ количество осложнений резко возрастало: увеличивалась токсичность терапии за счет более длительной циркуляции химиопрепаратов, замедлялась элиминация метотрексата из крови (у 10 из 14 больных), приводящая к тяжелому поражению слизистых оболочек, значительно удлинялся период агранулоцитоза после первого блока; возрастало количество тяжелых инфекционных осложнений. Из 14 больных с ОПН 1 пациент умер от молниеносного грибкового сепсиса, 5 — находились в реанимационном отделении. Тяжелый мукозит развился у 12 больных, сепсис — у 6, некротическая энтеропатия — у 6, пневмония с острой дыхательной недостаточностью и необходимостью искусственной вентиляции легких — у 3, менингит/менингоэнцефалит — у 3 пациентов. Глубокая тромбоцитопения наблюдалась у 9 больных, развернутый геморрагический синдром — у 3. Приведенные данные свидетельствуют о том, что при исходном специфическом поражении почек, наличии ОПН на момент начала химиотерапии не следует вводить метотрексат даже в редуцирован-

ных дозах в связи с высоким риском развития угрожающих жизни осложнений. В случае быстрого разрешения ОПН (в первые дни предфазы) возможно использование метотрексата в редуцированных дозах, пересчитанных на скорость клубочковой фильтрации, с перенесением сроков введения с 1-го дня курса на 5–6-й день.

Лечение по протоколу ЛБ-М-04 проводилось в течение 3 мес., что значительно короче продолжительности блоков NHL-BFM и Hyper-CVAD.^{35,38,42,43} и сопоставимо по длительности с программами LMB и CODOX-M/IVAC.^{36,37} Достаточно сложно проводить сравнительную оценку эффективности и токсичности различных протоколов терапии ЛБ в связи с отсутствием рандомизированных исследований, анализа как ретроспективного, так и проспективного материала, с различием в выборке пациентов (число больных, средний возраст, число пациентов с IV стадией и В-ОЛЛ и т. д.). Так, представленные D. Hoelzer (В-NHL 86) и D. Thomas (Hyper-CVAD) результаты лечения пациентов старшего возраста (медиана 34 и 58 лет соответственно) с В-ОЛЛ (L3) значительно хуже: ОВ составляет 49–51 %, ^{38,41} что связано с наличием у данной группы больных основных факторов плохого прогноза — старшего возраста^{40,41} и вовлечения костного мозга^{41,44,45,47} (табл. 5). В нашем исследовании средний возраст больных — 29 лет, что, несомненно, облегчало проведение короткой высокоинтенсивной терапии. В то же время 32 (86 %) пациента имели генерализованные стадии заболевания, 11 (30 %) — В-ОЛЛ, 29 (78 %) — повышенную активность ЛДГ, 14 — ОПН.

Токсичность протокола ЛБ-М-04 сопоставима с таковой классических блоков NHL-BFM-90 (ветви высокого риска (AA-BB-C-AA-BB-C), доза метотрексата — 5 г/м²).⁴⁶ В сравнении с программами Hyper-CVAD и CODOX-M/IVAC протокол ЛБ-М-04 обладает меньшей гематологической токсичностью (короче период агранулоцитоза и тромбоцитопении) и частотой инфекционных и геморрагических осложнений. Так, продолжительность агранулоцитоза при лечении по протоколу Hyper-CVAD составила 17 дней (от 12 до 28),⁴¹ по программам LMB и ЛБ-М-04 — 8 и 6 дней соответственно.⁴⁰ Фебрильная лихорадка, стоматит, пневмония, сепсис осложняли соответственно 86, 52, 32 и 11 % курсов протокола Hyper-CVAD, 90, 53, 16 и 14 % курсов программы CODOX-M/IVAC и 65, 44, 8 и 8 % блоков протокола ЛБ-М-04.⁴¹ Инфекционные осложнения сопровождали 83 % блоков LMB, мукозит III–IV степени — 34 %, тяжелые инфекции (сепсис, пневмония) — 32 %, лихорадка

без очага инфекции — 50 %.⁴⁰ Многие исследователи также отмечали, что наибольшее число токсических осложнений возникало во время первого курса химиотерапии, что связано с исходно тяжелым состоянием больных. Индукционная летальность при лечении по указанным выше протоколам варьировала в широких пределах — от 5 до 40 %, ^{38,40,41} в нашем исследовании — 8 %.

Из представленных результатов видно, что основные терапевтические проблемы наблюдались на первом курсе химиотерапии: раннее начало и бо́льшая продолжительность миелотоксического агранулоцитоза, повышенное число инфекционных и геморрагических осложнений, более частое, чем на последующих блоках, развитие тяжелых бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. У многих больных возникала необходимость в проведении гемодиализа, расширенной сопроводительной терапии (использование антибактериальной терапии 2–3 линий, применение Г-КСФ, проведение массивной инфузионно-трансфузионной заместительной терапии у части больных).

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

- большой опухолевой массой, часто по типу bulky disease;
- генерализованными стадиями заболевания (около 50 % больных имеют IV стадию заболевания и L3 В-ОЛЛ);
- интоксикацией;
- истощением вплоть до кахексии;
- 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.

К современным подходам в лечении ЛБ помимо интенсификации ПХТ относится сочетанное применение ритуксимаба и химиотерапии (протоколы R-NHL-BFM и R-Нурег-CVAD). Использование данных схем ПХТ позволяет достичь ремиссии у 86–90 % больных, 3-летняя ОВ составляет 86–90 %.^{66,67}

Трансплантация костного мозга (ТКМ) и стволовых клеток крови (ТСКК)

Длительное время рассматривался вопрос о необходимости высокодозной консолидации у пациентов в первой и последующих ремиссиях. У детей была доказана нецелесообразность ауто-ТКМ/ауто-ТСКК. Показания к ауто-ТКМ/ТСКК у взрослых долгое время обсуждались. По данным Европейского международного регистра, при трансплантации костного мозга в первой ремиссии в течение 2 лет живы 72 % больных, что сопоставимо с результатами, получаемыми при проведении интенсивной химиотерапии.^{68,69} При трансплантации во второй ремиссии и позже результаты были менее обнадеживающие: 2-летняя ОВ не превышала 32 %.⁷⁰

При первичной рефрактерности, свидетельствующей о крайне неблагоприятном прогнозе, возможно, методом выбора является аллогенная ТКМ/ТСКК. Однако описаны лишь единичные наблюдения эффективности алло-ТКМ у первично-резистентных больных ЛБ. Для окончательных выводов необходимо проведение больших многоцентровых исследований.

Лечение ВИЧ-инфицированных

В последние годы достигнут значительный прогресс в лечении ВИЧ-позитивных пациентов с ЛБ. При проведении

интенсивных программ химиотерапии (Нурег-CVAD, CO-DOX-M/IVAC) на фоне активной противовирусной терапии процент достижения полных ремиссий и длительная БРВ сопоставимы с таковыми у пациентов без иммунодефицита.⁷¹

Хирургическое лечение

Исторически хирургическое лечение ЛБ считалось необходимым и эффективным с целью уменьшения опухолевой массы.⁷² В дальнейшем было показано, что проведение радикальных хирургических операций (резекция желудка, гастрэктомия, гемиколэктомия) при ЛБ даже при удовлетворительном состоянии пациента нецелесообразно. Учитывая высокую химиочувствительность опухоли и ее полный регресс на фоне интенсивной химиотерапии, выполнение травматичных операций не оправдано. Кроме того, длительный восстановительный послеоперационный период и быстрый повторный рост опухоли приводят к потере времени и ухудшению состояния пациента на момент начала ПХТ. Необходимо ограничиваться малоинвазивными и малотравматичными вмешательствами для получения биопсийного материала с диагностической целью.

ПРОГНОЗ

Прогностически неблагоприятными факторами являются: возраст старше 15 лет, женский пол, повышение активности ЛДГ, IV стадия заболевания и L3 В-ОЛЛ, поражение ЦНС, тяжелое состояние на момент начала терапии, большая опухолевая масса (bulky disease), высокая степень риска согласно международному прогностическому индексу (PI), тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$, анемия — $\text{Hb} < 100 \text{ г/л}$, дополнительные неблагоприятные хромосомные аномалии: вовлечение 6q, 7q, 13q.²² К неблагоприятным прогностическим факторам у ВИЧ-инфицированных пациентов с ЛБ относятся: возраст старше 35 лет, уровень $\text{CD4} < 100 \text{ кл/мл}$, генерализованные стадии заболевания, внутривенное употребление наркотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burkitt D. P. A sarcoma involving the jaw in African children. Br. J. Surg. 1958; 46: 218–23.
2. Epstein M., Achong B., Barr Y. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet 1964; 1: 702–3.
3. Dorfman R. F. Childhood lymphosarcoma in St. Louis, Missouri, clinically and histologically resembling Burkitt's tumor. Cancer 1965; 18: 418–30.
4. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, 2008; 262–7.
5. Kasili E. G. Paediatric malignancy in tropical Africa — a growing concern. East. Afr. Med. J. 1986; 63: 685–6.
6. Parkin D. M., Stiller C. A., Draper G. J., Bieber C. A. The international incidence of childhood cancer. Int. J. Cancer 1988; 42: 511–20.
7. Mwanda 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 Suppl: S97–103.
8. O'Connor G. T. Malignant lymphoma in African Children. A pathology entity. Cancer 1961; 14: 270–83.
9. Blum K. A., Lozansky G., Byrd J. Adult Burkitt's leukemia and lymphoma. Blood 2004; 104(10): 3009–20.
10. Beral V., Petman T., Berkelman R., Jaffe H. AIDS-associated non-Hodgkin lymphoma. Lancet 1991; 337: 805–9.
11. Levine A. M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. Blood 1992; 80: 8–20.
12. Spina M., Tirelli U., Zagonel V. et al. Burkitt's lymphoma in adult with and without immunodeficiency virus infection. A single-institution clinicopathologic study of 75 patients. Cancer 1998; 82(4): 766–74.
13. Morales P., Torres J., Perez-Enguix D. et al. Lymphoproliferative disease after lung and heart-lung transplantation: first description in Spain. Transplant. Proc. 2005; 37(9): 4059–63.
14. Harris N., Jaffe E., Diebold J. et al. World Health Organisation Classification of Neoplastic Disease of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting — Airlie House, Virginia, November 1997. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 3835–49.
15. 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.

16. Davi F., Delecluse H.J., Guet 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.
17. Ковригина А. М., Пробатова Н. А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007; 153–62.
18. Hecht J., Aster J. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3703–21.
19. Pelicci P. G., Knowles D., Magrath I. et al. Chromosomal breakpoints and structural alterations of the c-myc locus differ in endemic and sporadic forms of Burkitt's lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986; 83: 2984–8.
20. Haluska F. G., Tsujimoto Y., Croce C. M. The t(8;14) chromosomal translocation of the Burkitt lymphoma cell line Daudi occurred during immunoglobulin gene rearrangement and involved the heavy chain diversity region. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 6835–9.
21. Никитин Е. А., Баранова А. В. Патогенез В-клеточных лимфатических опухолей. В кн.: Клиническая онкогематология. М. А. Волкова (ред.). М.: Медицина, 2007; 645–79.
22. Cook J. R. Paraffin section interphase fluorescence in situ hybridization in the diagnosis and classification of non-Hodgkin lymphoma. *Diagn. Mol. Pathol.* 2004; 13(4): 197–206.
23. 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.
24. Аль-Мадхажжи А. А. Клинические и сероэпидемиологические особенности лимфомы Беркитта в Республике Йемен: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
25. 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.
26. Shehu B. B. Primary central nervous system Burkitt's lymphoma presenting with proptosis. *Ann. Trop. Paediatr.* 2003; 23: 319–20.
27. Shad A., Magrath I. Non Hodgkin's lymphoma. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1997; 44: 863–90.
28. Sariban E., Edwards S., Janus C., Magrath I. Central nervous system involvement in American Burkitt's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1983; 1: 677–80.
29. McWilliams N., Hatfield W., Jackson R. Epidemiological notes and reports on Burkitt's lymphoma. Winchester, Virginia. *Morbil. Mortal. Wkly. rep.* 1997; 46: 4674–8.
30. 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.
31. Bauer G. P., Volk M. S., Siddiqui S. Y. Burkitt's lymphoma of the parafaringeal space. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993; 119(1): 117–20.
32. Mwanda O. W. Clinical characteristics of Burkitt's lymphoma seen in Kenyan patients. *East. Afr. Med. J.* 2004; 8 Suppl: S78–89.
33. Mwanda 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 Suppl: S97–103.
34. Ziegler J. L., Morrow R. H., Fass L. et al. Treatment of Burkitt's lymphoma tumor with cyclophosphamide. *Cancer* 1970; 26(2): 474–84.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Hoelzer D., Ludwid., Thiel E. et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87: 495–508.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Murphy S., Bowman W., Abromovitch M. et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B-cell (Sig+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 1732–9.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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 педиатр.* 2004; 3(4): 54–9.
52. Lopez J. M., Hagemeister F. B., MGLaughlin P. et al. Small noncleaved cell lymphoma in adult: superior results for stage I-III disease. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 615–22.
53. McMaster M., Greer J., Greco A. et al. Effective treatment of small noncleaved-cell lymphoma with high-intensity, brief duration chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 941–6.
54. Longo D., Duffey P., Jaffe E. et al. Diffuse small noncleaved-cell, non Burkitt's lymphoma in adults: a high-grade lymphoma responsive to ProMACE-based combination therapy. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2153–9.
55. Divine M., Lepage E., Briere J. et al. Is the small noncleaved-cell lymphoma histologic subtype a poor prognostic factor in adult patients? A case controlled analysis. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 240–8.
56. 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.
57. Divine M., Cassasus P., Koscielny S. et al. Adult Burkitt lymphoma. A prospective multicenter trial with the LMB protocol. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000; 19: 80a.
58. Todeschini G., Tecchio C., Degani D. et al. Eighty-one percent event-free survival in advanced Burkitt's lymphoma/leukemia; no differences in outcome between pediatric and adult patients treated with the same intensive pediatric protocol. *Ann. Oncol.* 1997; 8: S77–81.
59. Mead G., Sydes M., Walewsky 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: 1264–74.
60. LaCasce A., Howard O., Li S. et al. The Magrath regimen is effective in older adults with Burkitt's and Burkitt-like lymphomas. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002; 21: 1150 (abstract).
61. Cabanillas M., Thomas D., Cortes J. et al. Outcome with Hyper-CVAD and rituximab in Burkitt and Burkitt-like leukemia/lymphoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 2309 (abstract).
62. Lee E. J., Petroni G. R., Schiffer C. A. et al. Brief duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia Group B Study 9251. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(20): 4014–20.
63. Барях Е. А. Диагностика и лечение лимфомы Беркитта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
64. Барях Е. А., Звонков Е. Е., Кременецкая А. М. и др. Лечение беркиттоподобной лимфомы взрослых. *Тер. арх.* 2005; 7: 53–8.
65. Барях Е. А., Звонков Е. Е., Кременецкая А. М. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии лимфомы Беркитта взрослых ЛБМ-04: промежуточные результаты. *Гематол. и трансфузиол.* 2006; 6: 3–11.
66. Thomas D., 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: 1569–80.
67. Hoelzer D., Hiddemann W., Baumann A. et al. High cure rate of adult Burkitt's and other high grade NHL by the combination of short intensive chemotherapy cycles with rituximab. 12th Congress of the European Hematology Association, 2006, abstract 1410.
68. Song K. W., Barnett M. J., Gascoyne R. D. et al. Haematopoietic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2006; 133: 634–7.
69. van Imhoff G. W., van der Holt B., Mackenzie M. A. et al. Short intensive sequential therapy by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2005; 19(6): 945–52.
70. Ladenstein R., Pearce R., Hartmann O. et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma: a report from the European lymphoma bone marrow transplantation registry. *Blood* 1997; 90(8): 2921–30.
71. Wang E. S., Straus D. J., Teruya-Feldstein J. et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003; 98(6): 1196–205.
72. Magrath I. T., Jain V., Jaffe E. S. Small non-cleaved cell lymphoma. In: Neoplastic hematology. D. M. Knowles (ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1992; 749–72.