

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-40-50>

Опыт лечения рецидивов лимфомы Беркитта с применением таргетных препаратов и аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Т.Т. Валиев, А.А. Хачатрян, С.В. Горячева, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Применение высокоэффективных многокомпонентных риск-адаптированных схем химиоиммунотерапии у детей с лимфомой Беркитта позволило добиться многолетней выживаемости без прогрессирования, превышающей 90 % даже у пациентов группы высокого риска. Единая тактика терапии рецидивирующих/рефрактерных форм заболевания не принята, а результаты использования карбоплатин- и гемцитабинсодержащих схем остаются неудовлетворительными.

В статье приводится описание опыта использования ритуксимаба, ибрутиниба, ниволумаба в сочетании с полихимиотерапией и клинического наблюдения успешного лечения рецидивирующего течения лимфомы Беркитта с применением таргетных агентов, аутологичной и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Предложенная тактика терапии позволила получить полную ремиссию лимфомы Беркитта, но развившийся в короткие сроки после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Т-линейный острый лимфобластный лейкоз стал фатальным для больного.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рецидив, терапия 2-й линии, таргетная терапия

Для цитирования: Валиев Т.Т., Хачатрян А.А., Горячева С.В. и др. Опыт лечения рецидивов лимфомы Беркитта с применением таргетных препаратов и аутологичной/аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2024;19(1):40–50. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-40-50>

The experience of relapsed Burkitt lymphoma treatment with targeted drugs and autologous/allogeneic stem cell transplantation

T. T. Valiev, A. A. Khachatryan, S. V. Goryacheva, N. A. Batmanova, K. I. Kirgizov, S. R. Varfolomeeva

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

The use of high-effective, multicomponent, risk-adopted chemoimmunotherapy schemes in children with Burkitt lymphoma reached advanced long-term progression-free survival over 90 % even for high risk patients. Unfortunately, conventional therapeutic strategy for relapsed/refractory disease is not accepted, and the effectiveness of carboplatin- and gemcitabine-containing regimens is unsatisfactory.

Clinical experience of rituximab, ibrutinib and nivolumab in combination with polychemotherapy and own clinical case of successful relapsed Burkitt lymphoma treatment with targeted therapy and following autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation are presented. Proposed program could achieve a complete remission of Burkitt lymphoma, but short-term after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation diagnosed T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia became fatal for the patient.

Keywords: Burkitt lymphoma, hematopoietic stem cell transplantation, relapse, second-line therapy, targeted therapy

For citation: Valiev T. T., Khachatryan A. A., Goryacheva S. V. et al. The experience of relapsed Burkitt lymphoma treatment with targeted drugs and autologous/allogeneic stem cell transplantation. Onkogematologiya = Oncohematology 2024;19(1):40–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-40-50>

Введение

Лимфома Беркитта (ЛБ) является наиболее распространенным вариантом среди агрессивных неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток (В-НХЛ) у детей. Результаты химиотерапии улучшались на протяжении десятилетий, и в настоящее время интенсивные (блоковые) программы лечения в комбинации с ритуксимабом демонстрируют общую выживаемость (ОВ) более 90 % даже при III и IV стадиях заболевания. Педиатрические протоколы лечения были адаптированы для взрослых больных, у которых также удалось повысить показатели 5-летней ОВ при ЛБ до 85 % [1].

Менее чем у 10 % больных ЛБ наблюдается рецидивирующее/рефрактерное (р/р) течение заболевания, для лечения которого эффективные методы достижения 2-й полной ремиссии не разработаны [2]. Результаты терапии р/р ЛБ неудовлетворительные, показатели ОВ в разных исследованиях колеблются от 10 до 30 % и зависят от сроков развития рецидива, распространенности опухолевого процесса и ответа на химиотерапию 2-й линии. В настоящее время в качестве терапии спасения при р/р ЛБ используется сочетание ритуксимаб + ифосфамид, карбоплатин, этопозид (схема R-ICE) или ритуксимаб + высокие дозы цитарабина (суммарная курсовая доза 12 000 мг/м²),

этопозид (суммарная курсовая доза 800 мг/м²) (схема R-CYVE). Эти схемы позволяют достичь ответа на лечение у 72 % больных, но показатели полного противоопухолевого ответа и многолетней ОВ остаются существенно ниже (см. таблицу).

Современные возможности клеточных технологий в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток

Группой BFM (Berlin–Frankfurt–Munster) были представлены результаты современной программной терапии р/р В-НХЛ по схеме R-ICE, преимуществами которой являются отсутствие антрациклинов, обладающих выраженной кардиотоксичностью, и приемлемая гематологическая токсичность. Консолидация повторной ремиссии проводилась высокодозной химиотерапией с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Подобный подход способствовал достижению 3-летней ОВ в 67 % [2]. Эффективность и безопасность схемы R-ICE была доказана и ранее в исследовании Т.С. Griffin и соавт. У 20 детей с р/р В-НХЛ на фоне терапии R-ICE частота общих ответов достигла 60 % [3]. Японская группа по изучению детских лейкозов/лимфом представила

Результаты ответа на режимы химиотерапии спасения у детей и подростков с рецидивирующими/рефрактерными формами агрессивных В-НХЛ

Response to salvage chemotherapy regimens in children and adolescents with relapsed/refractory forms of aggressive B-NHL

Автор, год Author, year	Научная группа Research group	Возраст, лет Age, years	Вариант В-НХЛ B-NHL variant	Число больных Number of patients	Схема полихимиотерапии 2-й линии 2 nd line polychemo-therapy regimen	Частота достижения полного ответа, % Complete response rate, %	Частота общих ответов, % Overall response rate, %
Т.С. Griffin и соавт., 2009 [3] T.C. Griffin et al., 2009 [3]	COG	<21	В-НХЛ/ОЛЛЗВ B-NHL/ALMB	20	R-ICE	Н/д N/d	60
Т. Osumi и соавт., 2016 [4] T. Osumi et al., 2016 [4]	JPLSG	<17	В-НХЛ B-NHL	22	R-ICE	Н/д N/d	72
С. Rigaud и соавт., 2019 [5] C. Rigaud et al., 2019 [5]	SFOP	<18	ЛБ/ОЛЛЗВ, ДВККЛ, ПМВККЛ BL/ALMB, DLBCL, PMBCL	18	R-CYVE	56	72
С. Rigaud и соавт., 2019 [5] C. Rigaud et al., 2019 [5]	SFOP	<18	ЛБ/ОЛЛЗВ, ДВККЛ, ПМВККЛ BL/ALMB, DLBCL, PMBCL	7	R-ICE	43	57

Примечание. В-НХЛ — неходжкинские лимфомы из зрелых В-клеток; SFOP — Французское общество детской онкологии; COG — Детская онкологическая группа США; JPLSG — Японская исследовательская группа по изучению детских лейкозов/лимфом; ОЛЛЗВ — острый лейкоз со зрелым В-линейным иммунофенотипом (лейкоз Беркитта); ЛБ — лимфома Беркитта; ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ПМВККЛ — первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома; CYVE — цитарабин, этопозид; ICE — ифосфамид, карбоплатин, этопозид; R — ритуксимаб; н/д — нет данных.

Note. B-NHL — non-Hodgkin lymphomas of mature B-cells; SFOP — French Society of Pediatric Oncology; COG — US Children's Oncology Group; JPLSG — Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group; ALMB — acute leukemia with a mature B-linear immunophenotype (Burkitt's leukemia); BL — Burkitt's lymphoma; DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma; PMBCL — primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma; CYVE — cytarabine, etoposide; ICE — ifosfamide, carboplatin, etoposide; R — rituximab; n/d — no data.

результаты, согласно которым частота общих ответов при использовании схемы R-ICE у больных р/р В-НХЛ составила 72 % [4]. Однако долгосрочная выживаемость у пациентов с р/р В-НХЛ без проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) составляет <10 %, поэтому аутологичная (ауто-ТГСК) или алло-ТГСК в настоящее время считается оптимальной тактикой консолидации ремиссии при химиочувствительном варианте р/р ЛБ.

Использование немиелоаблативных режимов кондиционирования при ТГСК сопряжено со снижением системной токсичности, что является основополагающим при лечении р/р В-НХЛ, поскольку больные уже получили достаточно большой объем предшествовавшей высокотоксичной терапии. При проведении ауто-ТГСК основной акцент в достижении противоопухолевого эффекта делается на режим предтрансплантационного кондиционирования, тогда как при алло-ТГСК — на предтрансплантационное кондиционирование и эффект «трансплантат против лимфомы». Авторы, занимающиеся изучением эффективности ТГСК, согласны с тем, что вероятность достижения противоопухолевого ответа особенно низкая у пациентов с первично рефрактерным течением ЛБ, а также у пациентов, не являющихся кандидатами на проведение ТГСК [6–9]. Тем не менее получить достоверные данные о преимуществах одной схемы 2-й линии терапии перед другой и алло-ТГСК перед ауто-ТГСК достаточно сложно в связи с небольшим числом больных в анализируемых группах, применением разных критериев р/р, включением в исследование различных нозологических форм в рамках В-НХЛ [10].

Среди неблагоприятных факторов прогноза при р/р В-НХЛ следует выделить первично-рефрактерное течение заболевания, ранний срок возникновения рецидива (менее 6 мес после завершения терапии), 3–4-ю прогностические группы риска при постановке диагноза, морфоиммуногистохимический вариант В-НХЛ — ЛБ, мультисистемный и многоочаговый характер рецидива, поражение костного мозга. Так, из 28 больных с прогрессией В-НХЛ на фоне терапии 1-й линии летальный исход зарегистрирован у 25. Характер инициального статуса центральной нервной системы (ЦНС) также определял прогноз при рецидиве В-НХЛ. При рецидиве у больных с инициальным поражением ЦНС ОВ составила 10 ± 7 %, тогда как при отсутствии поражения ЦНС в дебюте заболевания — 33 ± 6 % ($p = 0,13$). В случаях инициально 1–2-й прогностических групп риска и последующего развития рецидива В-НХЛ ОВ составила 50 ± 13 % по сравнению с 21 ± 5 % у пациентов 3–4-й групп риска ($p < 0,02$) [11].

Крупнейший ретроспективный анализ результатов лечения 639 детей и подростков с р/р НХЛ был представлен В. Burkhardt и соавт. на 6-м Международном симпозиуме по неходжкинским лимфомам у детей, подростков и молодых взрослых (ISCAYANHL). У па-

циентов с р/р В-НХЛ 8-летняя ОВ составила 35 %, с ЛБ — 29 %, с диффузной В-крупноклеточной лимфомой — 50 % и с первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой — 41 % [12].

Факторами, снижающими показатели выживаемости при р/р ЛБ, являются не только рефрактерное течение ЛБ, раннее развитие рецидива, инициальное поражение ЦНС и 3–4-я группы риска, но и биологические особенности опухоли. Так, обнаружение гиперактивации гена *TP53* при ЛБ ассоциировано с плохим прогнозом и высокой вероятностью рецидива или рефрактерного течения заболевания [13, 14].

В проспективном исследовании Детской онкологической группы США (COG) 7 из 20 пациентов с рецидивами В-НХЛ достигли повторной ремиссии при использовании схемы R-ICE, ауто- или алло-ТГСК и живы [3]. В ретроспективном исследовании, проведенном в Великобритании, выжили только 9 из 27 больных р/р В-НХЛ — все, кому была проведена ТГСК (8 — аутологичная, 1 — аллогенная) при достижении полного противоопухолевого ответа [10]. По данным французского ретроспективного исследования, включившего 33 пациентов с р/р В-НХЛ, 5-летняя ОВ у больных с полным ответом перед ТГСК составила 75 % (95 % доверительный интервал 46,8–91,1 %), тогда как при частичном ответе — 33,3 % (95 % доверительный интервал 9,7–70 %) [5]. Кроме того, в этом исследовании не выявлены различия в выживаемости в зависимости от вида ТГСК. Преимущества алло-ТГСК по сравнению с аутологичной ТГСК при лечении р/р В-НХЛ в настоящее время не показаны. Эффект «трансплантат против лимфомы» был уравновешен более высокой смертностью, связанной с трансплантацией при алло-ТГСК (16 %) по сравнению с ауто-ТГСК (7 %). Смертность от рефрактерного течения В-НХЛ после ТГСК оставалась одинаково высокой, без различий между алло- и ауто-ТГСК (34 и 31 % соответственно) [15].

Нет однозначного ответа на вопрос, имеет ли преимущество выполнение тандемной ТГСК при р/р В-НХЛ. Тем не менее в 2 исследованиях, включивших небольшое число пациентов, было показано повышение показателей выживаемости пациентов с р/р В-НХЛ при проведении миелоаблативного предтрансплантационного кондиционирования с последующей ауто-ТГСК, а затем — режима кондиционирования сниженной интенсивности и алло-ТГСК [5, 16, 17].

Весьма перспективным направлением клеточной терапии при лечении р/р В-НХЛ является применение CAR-T-клеток (CAR — химерный антигенный рецептор). Создаются CD19⁺-CAR-T, CD20⁺-CAR-T, CD22⁺-CAR-T. Опыт их использования при р/р ЛБ весьма обнадеживает. Так, выживаемость в течение 18 мес после инфузии CAR-T-клеточного продукта составила 78 %, но частота осложнений и развития жизнеугрожающих состояний оказалась весьма высокой. Синдром выброса цитокинов III–IV степеней отмечался

у 34,8 % детей, нейротоксичность — у 21,7 % и наиболее выраженными токсическими проявлениями были на 6–11-й день после введения CAR-T-клеточного продукта [18].

Современные возможности таргетной терапии в лечении рецидивирующих/рефрактерных форм неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток

В целях достижения более высоких показателей выживаемости при р/р В-НХЛ изучаются новые подходы с использованием таргетной терапии [19]. Первым таргетным препаратом, включенным в режимы полихимиотерапии (ПХТ) при лечении В-НХЛ у детей, стал ритуксимаб. Несмотря на отсутствие сравнительных исследований по анализу эффективности ритуксимаба в терапии 2-й линии В-НХЛ у пациентов, ранее получавших ритуксимаб, данный препарат включается в схему ICE, демонстрируя свои эффективность и безопасность при лечении р/р В-НХЛ [20].

Относительно новой мишенью для действия таргетных препаратов стала тирозинкиназа Брутона, которая обеспечивает выживаемость и деление В-клеток. Ибрутиниб является ингибитором тирозинкиназы Брутона и в комбинации с ритуксимабом или леналидомидом хорошо зарекомендовал себя в лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы у взрослых [21, 22].

Биспецифические антитела (анти-CD19/CD3 — блинатумомаб и анти-CD20/CD3 — одронекстамаб) против антигенов зрелых В-клеток начинают активно использоваться в лечении р/р В-НХЛ, демонстрируя противоопухолевую эффективность и приемлемый профиль токсичности (низкая частота развития синдрома выброса цитокинов и нейротоксичности) [23].

Рецептор программированной клеточной гибели PD-1 и его лиганды PD-L1/PD-L2 наряду с CTLA4 — представители иммунологических контрольных точек. Опухолевые клетки способны использовать PD-L1-сигнальный путь для предотвращения активации опухолевых Т-лимфоцитов и таким образом уклоняются от распознавания иммунной системой. В настоящее время одним из перспективных методов иммунотерапии опухолей является применение анти-PD-L1-моноклональных антител, приводящих к реактивации специфического противоопухолевого иммунного ответа. Оценка уровня экспрессии молекулы PD-L1 рассматривается как потенциальный биомаркер прогноза на анти-PD-1-/PD-L1-иммунотерапию. PD-L1 aberrантно экспрессируется при некоторых эпителиальных злокачественных новообразованиях и лимфомах, например при лимфоме Ходжкина и В-НХЛ [24]. Считается, что добавление ингибитора иммунных контрольных точек усиливает эффект антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности ритуксимаба [25]. При анализе иммуногистохимических образцов опухоли при ЛБ экспрессия PD-L1

отмечалась в небольшом количестве случаев. Чаше PD-L1 экспрессировался в инфильтрирующих опухоли лимфоцитах, а также отмечался в макрофагах — от 35 до 70 % от общего количества макрофагов, составляющих микроокружение опухоли [26]. Изучение опухолевого клеточного микроокружения позволило подтвердить его роль в прогрессии злокачественной опухоли, ответе на противоопухолевое лечение и уклонении от иммунного надзора. В связи с полученными данными таргетное воздействие на клеточное окружение при лимфомах является перспективным и многообещающим направлением современной фундаментальной и клинической онкогематологии [27].

Клинический случай

Пациент М., 18.12.2014 года рождения, впервые был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в августе 2019 г., когда при обследовании по месту жительства по поводу абдоминального болевого синдрома по данным инструментальных обследований были обнаружены конгломерат лимфатических узлов в средостении, а также очаговые изменения в почках и печени. Наследственность в отношении злокачественных опухолей у ребенка и его родителей не отягощена.

В условиях НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациент был комплексно обследован (рис. 1). Данные компьютерной томографии (КТ) позволили заподозрить лимфому. Больному 10.08.2019 была проведена лапароскопическая биопсия сегмента S6 печени. Результат гистологического исследования: в печени картина бластного варианта лимфомы из клеток среднего размера с пиронинофильным ободком узкой цитоплазмы и многочисленными макрофагами, нагруженными клеточным детритом, создающими эффект «звездного неба». При проведении полимеразной цепной реакции клональность по α/β - и γ/δ -цепям Т-клеточного рецептора не обнаружена. Результаты иммуногистохимического и цитогенетического исследований (обнаружение транслокации $t(8;14)(q24;q32)$) позволили установить диагноз ЛБ.

Установлен клинический диагноз: ЛБ с поражением почек, печени, поджелудочной железы, лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов, легких, бронхопульмональных лимфатических узлов справа, III стадия, 4-я группа риска.

Больной был включен в протокол rB-NHL-BFM 95red [28]. После 2 блоков AA + R, BB + R по данным рентгеновской КТ с внутривенным контрастированием достигнут полный противоопухолевый эффект, что позволило проводить дальнейшее лечение без ритуксимаба и редуцировать общее число блоков ПХТ с 6 до 5. Программное блоковое противоопухолевое лечение больного завершено в ноябре 2019 г. При контрольных динамических обследованиях до апреля 2021 г. сохранялась полная ремиссия ЛБ.

Однако в начале октября 2021 г. у больного появились жалобы на увеличение шейных лимфатических узлов,

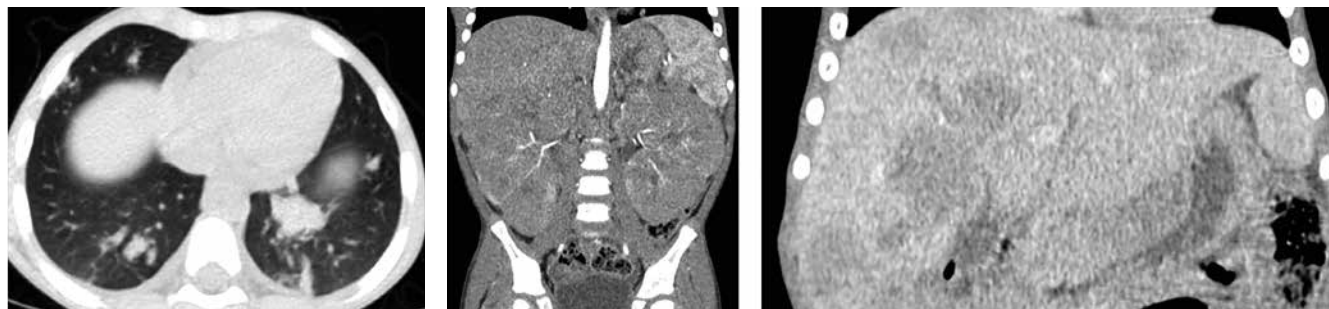


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием (09.08.2019): в легких определяются множественные очаги и фокусы уплотнения размерами от 0,3 до 2,0 см, увеличенные лимфатические узлы в корне правого легкого. Почки увеличены в размерах за счет многоузловых образований от 0,8 до 1,5 см. Печень увеличена, структура неоднородна за счет очаговых изменений от 0,6 до 3,0 см, в брюшной полости и забрюшинно определяются конгломераты лимфатических узлов размерами 3 × 5 см. Поджелудочная железа неоднородная за счет очаговых изменений 3,0 × 1,6 × 2,3 см в области хвоста

Fig. 1. Computed tomography of the chest and abdomen with intravenous contrast (09.08.2019): in the lungs multiple foci of consolidation measuring from 0.3 to 2.0 cm are detected, enlarged lymph nodes in the right pulmonary hilum. The kidneys are enlarged in size due to multinodular formations from 0.8 to 1.5 cm. The liver is enlarged, the structure is heterogeneous due to focal formations from 0.6 to 3.0 cm. In the abdominal cavity and retroperitoneum there are conglomerates of lymph nodes measuring 3 × 5 cm. The pancreas is heterogeneous due to focal formations measuring 3.0 × 1.6 × 2.3 cm in the tail area



Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием (01.11.2021): определяется увеличение размера переднего средостения за счет конгломерата лимфатических узлов с вовлечением вилочковой железы, легких, опухолевые очаги в обеих почках

Fig. 2. Computed tomography of the chest and abdomen with intravenous contrast (01.11.2021): an increase in anterior mediastinum size is determined due to a conglomerate of lymph nodes involving the thymus, lungs; tumor foci in both kidneys

кашель. Пациент получал антибактериальную и симптоматическую терапию по месту жительства, на фоне которой уменьшился кашель, но лимфатические узлы оставались без динамики. По месту жительства 20.10.2021 была выполнена КТ органов грудной клетки, при которой обнаружен конгломерат лимфатических узлов в средостении размером 2,9 × 3,6 см.

В целях исключения рецидива ЛБ пациент был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где на основании данных КТ с внутривенным контрастированием были выявлены множественные шейные лимфатические узлы с обеих сторон размерами до 2,0 × 1,4 см с нарушенной структурой, в легких — множественные очаги размерами от 0,3 до 0,7 см (рис. 2). Средостение увеличено в передневерхних отделах за счет лимфатических узлов всех групп. Вилочковая железа не дифференцируется. Общий размер опухолевого конгломерата 10,3 × 7,0 × 12,0 см. Почки значительно деформированы с множественными очагами пониженной плотности.

В целях морфологической верификации выявленных при КТ изменений пациенту 01.11.2021 была проведена биопсия шейного лимфатического узла. Результат гистологического исследования: ЛБ. При иммуногистохимическом исследовании в клетках лимфомы обнаружена экспрессия CD20, CD79a, CD10, Vcl-6, Ki-67 в 100 % клеток. Не выявлена экспрессия Vcl-2, TP53. Методом полимеразной цепной реакции клональность по цепям Т-клеточного рецептора не обнаружена. Полученные данные позволили констатировать рецидив I с поражением лимфатических узлов шеи с обеих сторон, средостения, легких, обеих почек.

В связи с хорошим ответом на проводимую в дебюте заболевания терапию и поздним сроком развития рецидива (более 21 мес от завершения терапии I-й линии) принято решение начать лечение по протоколу В-NHL-BFM 95 с включением комбинации таргетных препаратов: ритуксимаба и ибрутиниба. Полный эффект был достигнут после 2 курсов ПХТ, в связи с чем пациенту был выполнен аферез гемопоэтических стволовых клеток

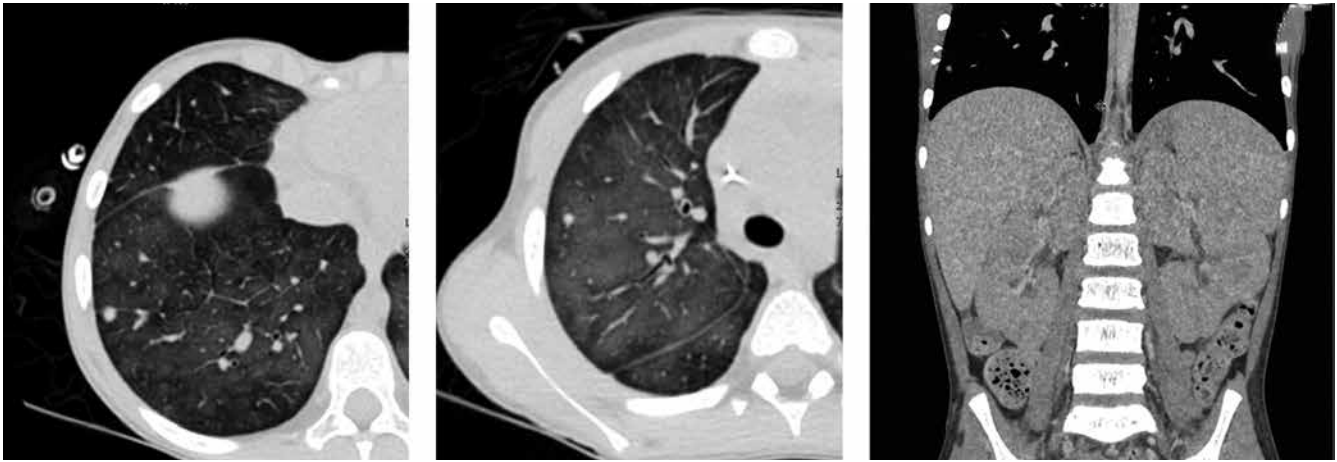


Рис. 3. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием (14.06.2022): картина двустороннего полисегментарного специфического (опухолевого?) поражения легочной ткани, нельзя исключить интерстициальный отек легких. Паренхима неоднородная за счет очаговых изменений размерами до 0,6 см. На уровне ворот печени и паракавально — увеличенные до 1,0 см лимфатические узлы. Почки увеличены (правая $10,6 \times 5,6 \times 5,0$ см, левая $10,5 \times 5,5 \times 6,5$ см), структура неоднородная с включениями повышенной плотности

Fig. 3. Computed tomography of the chest and abdomen with intravenous contrast (14.06.2022): bilateral polysegmental specific (tumor?) lung tissue damage; interstitial pulmonary edema cannot be excluded. The parenchyma is heterogeneous due to focal formations measuring up to 0.6 cm. At the level of the porta hepatis and paracavally there are enlarged lymph nodes up to 1.0 cm. The kidneys are enlarged (right $10.6 \times 5.6 \times 5.0$ cm, left $10.5 \times 5.5 \times 6.5$ cm), heterogeneous structure with increased density inclusions

для выполнения последующей ауто-ТГСК. Полный эффект сохранялся после 4 курсов терапии и 28.02.2022 пациенту была проведена ауто-ТГСК, чему предшествовал режим кондиционирования в составе ломустина, мелфалана, этопозиды, цитарабина.

Приживление трансплантата по лейкоцитарному росту отмечено на +12-е сутки на фоне стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (в общем анализе крови количество лейкоцитов $1,9 \times 10^9$ /л, нейтрофилов $0,6 \times 10^9$ /л), по тромбоцитарному росту — на +32-е сутки (в общем анализе крови количество тромбоцитов 39×10^9 /л, без заместительных трансфузий тромбоконцентратом). Наблюдались осложнения терапии: медикаментозно-индуцированная аплазия костного мозга, нейтропенический энтероколит I степени, орофарингеальный мукозит I степени, токсидермия II степени. Осложнения были успешно разрешены на фоне проводимой сопроводительной терапии.

При плановом обследовании в общем анализе крови 10.06.2022 отмечались лейкоцитоз до 31×10^9 /л, тромбоцитопения 117×10^9 /л, бластные клетки 69 %. По данным цитологического исследования костного мозга 14.06.2022 подтвержден рецидив ЛБ — пунктат костного мозга мономорфный, бластные клетки составляют 86,8 %, в основном мезоформы с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами, выраженной базофилией цитоплазмы и умеренной вакуолизацией. Результат цитохимических исследований: миелопероксидаза — отрицательно, липиды — отрицательно, PAS-реакция отрицательная, неспецифическая эстераза — отрицательно. По морфологическим данным бластные клетки можно отнести к лимфобластам типа L3. По данным иммунофенотипирования бластных

клеток костного мозга (патологический опухолевый клон $CD19^+/CD20^+/CD10^+/IgM^+/CD3^-/TdT^-/CD34^-$) и цитогенетического исследования (обнаружена транслокация $t(8;14)(q24;q32)$) констатирован рецидив ЛБ. Дополнительные патологические клоны опухолевых клеток, цитогенетические aberrации и клональность по цепям T-клеточного рецептора не выявлены.

Полученные лабораторные и инструментальные (рис. 3) данные позволили констатировать рецидив П с поражением легких, лимфатических узлов брюшной полости, почек, костного мозга. По жизненным показаниям было решено начать попытку терапии 3-й линии: ниволумаб $1,8$ мг/кг в сочетании с курсом ПХТ по схеме R-ICE на фоне профилактики синдрома острого лизиса опухоли.

С 15.06.2022 по 24.08.2022 пациенту была проведена терапия 3-й линии: 2 курса по схеме R-ICE + ниволумаб. После первого введения ниволумаба (15.06.2022) и ритуксимаба (17.06.2022) у пациента 18.06.2022 отмечалось развитие синдрома острого лизиса опухоли с повышением уровня мочевой кислоты до 415 мкмоль/л, уровни мочевины — $30,19$ ммоль/л, креатинина — 160 мкмоль/л, фосфора — $5,67$ ммоль/л, лактатдегидрогеназы — $1623,3$ Ед/л. Состояние потребовало проведения 1 сеанса гемодиализа.

Первое введение ниволумаба осложнилось развитием иммуноопосредованного пневмонита. Проведенная терапия дексаметазоном оказалась эффективной. При последующих введениях ниволумаба осложнений не зафиксировано [29].

При контрольных обследованиях после 1 курса противоопухолевого лекарственного лечения отмечена санация костного мозга, а по данным КТ с внутривенным контрастированием — частичный регресс опухоли в виде

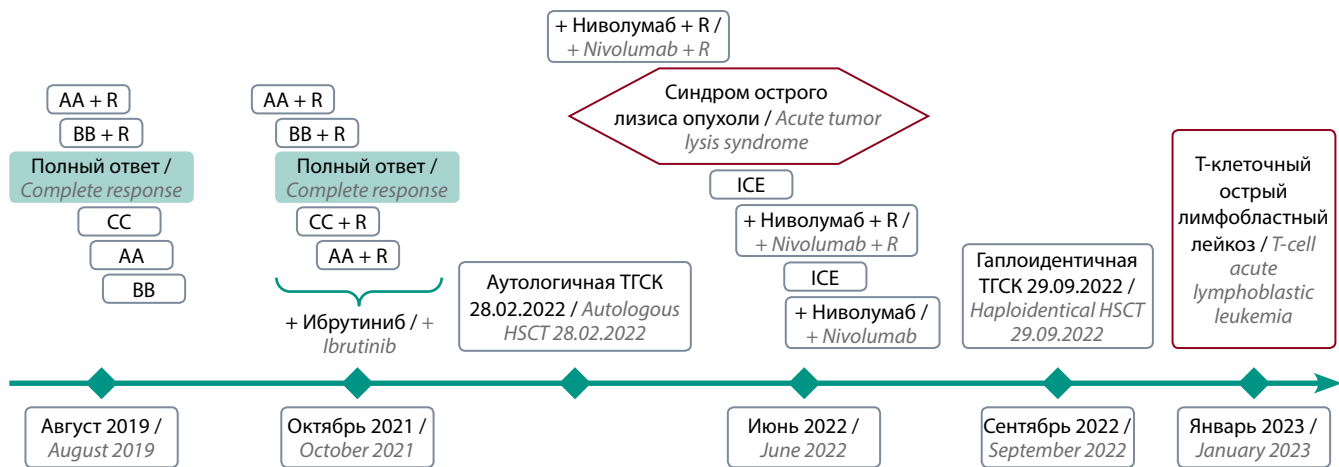


Рис. 4. Схема терапии лимфомы Беркитта у пациента М. R — ритуксимаб; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ICE — ифосфамид, карбоплатин, этопозид

Fig. 4. Treatment regimen for Burkitt's lymphoma in patient M. R — rituximab; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; ICE — ifosphamide, carboplatin, etoposide

нормализации структуры почек, отсутствия признаков их опухолевого поражения. Со стороны легочной ткани сохранялись признаки опухолевого поражения.

В связи с положительной динамикой было принято решение продолжить терапию по схеме R-ICE + ниволумаб. После 2-го курса данной терапии констатирован полный противоопухолевый эффект. Изменения в легочной ткани уменьшились, но по-прежнему присутствовали и для уточнения их природы была выполнена биопсия легкого. При гистологическом исследовании биоптата выявленные при КТ изменения соответствовали фиброзу.

Пациенту 29.09.2022 была проведена гаплоидентичная ТГСК от матери (в режиме кондиционирования использовались бендамустин, флударабин, ритуксимаб). Приживление лейкоцитарного ростка зафиксировано на +16-е сутки на фоне стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в дозе 5 мкг/кг в сроки 11.10.2022–16.10.2022 (в общем анализе крови количество лейкоцитов $1,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $0,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитарного — на +22-е сутки (в общем анализе крови количество тромбоцитов $35 \times 10^9/\text{л}$, без заместительных трансфузий тромбоконцентратом). Донорский химеризм на +30-й день ТГСК (01.11.2022) 99 % донорских клеток, на +90-й день (22.12.2022): CD3 — 99 % донорских клеток, CD34 — 10,3 % собственных клеток, химеризм общий — не менее 99 % донорских клеток.

Таким образом, окончательный клинический диагноз пациента М.: ЛБ с поражением почек, печени, поджелудочной железы, лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинных лимфатических узлов, легких, бронхопульмональных лимфатических узлов справа, III стадия, 4-я группа риска; состояние после терапии по протоколу rB-NHL-BFM 95red; ремиссия I от декабря 2019 г.; рецидив I от октября 2021 г.; состояние после терапии по протоколу B-NHL-BFM 95 с ритуксимабом и ибрутинибом; ремиссия II от января 2022 г.; ауто-ТГСК от 28.02.2022; рецидив II от июня 2022 г.; состояние

после терапии по схеме ниволумаб + R-ICE; ремиссия III от августа 2022 г.; алло-ТГСК от HLA-гаплоидентичного донора (матери) от 29.09.2022 (рис. 4).

Через 4 мес после проведения гаплоидентичной ТГСК при плановом обследовании пациента 20.01.2023 в общем анализе крови отмечены признаки анемии, тромбоцитопении, в лейкоцитарной формуле выявлены бластные клетки 12,6 %.

Данные миелограммы (20.01.2023): пунктат костного мозга клеточный, мезоморфный. Бластные клетки составляют 76,0 %, в основном мезоформы с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами, умеренной базофилией и умеренной вакуолизацией цитоплазмы. По морфологическим признакам бластные клетки можно отнести к лимфобластам. При проведении иммунофенотипирования бластной популяции клеток выявлена экспрессия следующих маркеров: CD13 — 53 %; CD1a — 100 %; CD2 — 100 %; CD4 — 100 %; CD5 — 100 %; CD7 — 100 %; CD8 — 100 %; HLA-DR — 25 %; iCD3 (цитоплазматический) — 58 %; iCD79a (цитоплазматический) — 78 %; CD117 — 0 %; CD11b — 0 %; CD14 — 0 %; CD16 — 0 %; CD19 — 0 %; CD33 — 0 %; CD34 — 0 %; CD3 — 3 %; CD45 — 100 %; CD56 — 0 %; TcR-ab — 2 %; TcR-gd — 0 %; iMPO (цитоплазматический) — 0 %.

Иммунофенотип бластной популяции $CD1a^+/CD2^+/CD4^+/CD5^+/CD7^+/CD8^+/CD13^+/CD45^+/HLA-DR^+/iCD3^+/iCD79a^+$ соответствовал острому лимфобластному лейкозу, вариант Т-III (кортикальный) с коэкспрессией CD13, iCD79a.

Методом полимеразной цепной реакции обнаружена клональность по γ -цепи Т-клеточного рецептора.

По данным КТ с внутривенным контрастированием (исследованы брюшная полость, грудная клетка) признаков поражения органов и систем не выявлено.

Родители пациента приняли решение о продолжении лечения ребенка в другой клинике. Медицинскую документацию о проводимой терапии получить не удалось, но

по доступной информации течение Т-линейного острого лимфобластного лейкоза было рефрактерным и летальный исход констатирован 12.05.2023.

Обсуждение

Результаты лечения р/р ЛБ в настоящее время остаются неудовлетворительными. В целях повышения показателей выживаемости больных ведется поиск новых препаратов, влияющих на молекулярно-биологические основы лимфомагенеза. Убедительных данных о преимуществе одного режима перед другим в настоящее время в детской когорте больных нет, но имеются сведения о некотором повышении показателей ОВ при использовании схемы терапии R-VIC1 с включением идарубина [9]. Представленный наш клинический опыт является первым в России примером высокой эффективности режима терапии R-B-NHL-BFM 95 с ибрутинином у ребенка с поздним рецидивом ЛБ. При развившемся 2-м рецидиве полный противоопухолевый эффект был получен на фоне лечения по схеме ниволумаб + R-ICE. В настоящее время в литературе представлены единичные клинические случаи использования ниволумаба у пациентов с ЛБ.

Первый опыт использования ниволумаба у взрослого пациента описан в 2020 г. в University of California (Лос-Анджелес, США) [30]. Пациент 72 лет с ЛБ получал противоопухолевое лечение по схемам R-CODOX-M и R-IVAC с плохим ответом. Клетки опухоли характеризовались слабой экспрессией PD-L1, но небольшое количество макрофагов и лимфоцитов в ткани опухоли оказались PD-L1⁺. С учетом плохого ответа на лечение была проведена смена терапии на новую комбинацию препаратов: ритуксимаб, ниволумаб (480 мг 1 раз в 4 нед), леналидомид (был отменен после 10 дней в связи с плохой переносимостью). После 4 мес терапии у пациента не отмечалось признаков заболевания.

Первое применение ниволумаба при ЛБ у детей представлено в 2019 г. в University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University (Чехия) [31]. Пациент 7 лет с ЛБ III стадии получил полный объем терапии, предусмотренной протоколом BFM B-NHL Registry 2012 с добавлением ритуксимаба. Через 6 нед после завершения программного лечения констатирован рецидив ЛБ. Противорецидивная терапия включала обинутузумаб 550 мг/м², ибрутиниб 140 мг/м² и 2 цикла химиотерапии по схеме ICE. Ответа на противорецидивную терапию не было, и с учетом выявленной мутации в гене *PI3K* был назначен специфический ингибитор *PI3K* иделалисиб в дозе 200 мг/м²/сут, а также ибрутиниб 140 мг/м²/сут. На основании результатов транскрипционного анализа опухолевой ткани были добавлены вальпроевая кислота для ингибирования деацетилазы гистонов (HDAC) в дозе 80 мг, ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждую 2-ю неделю курса терапии и циклофосфамид в дозе 25 мг/м² (в течение 7 дней) в сочетании с противоопухолевыми дендритными вакци-

нами (37 введений). Больной жив в течение 46 мес без признаков ЛБ.

Другой пациент в возрасте 12 лет по поводу ЛБ получал лечение по протоколу BFM B-NHL Registry 2012 с добавлением ритуксимаба, но после 2 курсов ПХТ был достигнут лишь частичный ответ. При контроле полноты противоопухолевого эффекта после 4 курсов лечения по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой выявлена остаточная опухоль с высокой метаболической активностью. Полученные данные стали показанием для перевода больного на 2-ю линию ПХТ в режиме R-ICE в сочетании с ниволумабом. Пациент достиг частичной ремиссии после 3-го цикла терапии, а затем продолжил лечение ниволумабом в монорежиме. После 12 нед приема ниволумаба констатирована 1-я полная ремиссия. На момент описания данного клинического наблюдения пациент жив без признаков ЛБ в течение 14 мес.

В представленном нами клиническом наблюдении полученная 2-я полная ремиссия была консолидирована ауто-ТГСК, а 3-я полная ремиссия — алло-ТГСК. Тем не менее через 4 мес после алло-ТГСК развился Т-линейный острый лимфобластный лейкоз. Проведение исследования методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) позволило бы выявить мутации в генах, определяющих и предрасполагающих развитие вторых злокачественных опухолей: *TP53*, *ETV6*, *PAX5*, *CEBPA*, *PTEN*, *BRIPI* и др. Описаны случаи вторичных лейкозов у пациентов с обнаружением герминальных мутаций в генах *CEBPA*, *GATA2*, *RUNX1* [32]. Поэтому всем пациентам с вторичными лейкозами в обязательном порядке необходимо проведение исследования данных генов. Но наличие лишь данных мутаций не является достаточным для возникновения вторичных лейкозов. К дополнительным факторам может относиться противоопухолевое лекарственное лечение, большой объем которого получил наш пациент.

Другим источником развившегося в посттрансплантационном периоде Т-линейного острого лимфобластного лейкоза могли стать донорские стволовые клетки. Лейкоз из донорских клеток (ЛДК) — очень редкое явление, возникающее менее чем в 0,1 % всех случаев алло-ТГСК. В центрах Европейской группы по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) был проведен анализ, включивший 10 489 алло-ТГСК в период с декабря 1982 г. по сентябрь 2003 г. Было выявлено 14 случаев ЛДК, большинство с миелоидным фенотипом (7 случаев острого миелоидного лейкоза, 3 — острого лимфобластного лейкоза, 3 — миелодиспластического синдрома, 1 — хронического миелоидного лейкоза) [33]. Частота, потенциальные патогенетические факторы, терапевтические возможности и прогноз пациентов, страдающих ЛДК, а также риск лейкоза у их доноров четко не определены [34]. Было предложено несколько сценариев для объяснения

патофизиологии ЛДК, но механизмы остаются в значительной степени неизвестными. Дефектное микроокружение реципиента, вызванное химиотерапевтическими и/или лучевыми повреждениями, дефекты иммунного надзора, вирусная трансфекция, укорочение теломера, скрытый лейкоз в донорских клетках, предлейкемические мутации в донорских клетках — вот лишь некоторые предположения о возникновении ЛДК. Вариант возникшего ЛДК, отмеченные в лейкоэмических клетках цитогенетические аберрации не зависели от исходного заболевания реципиента. Среднее время развития ЛДК после алло-ТГСК составляет 17 (4–164) мес. Не доказано влияние того или иного режима предтрансплантационного кондиционирования, типа донора, проведения манипуляции с трансплантатом, особенностей профилактики реакции «трансплантат против хозяина» или последующих осложнений в развитии ЛДК. Ни у одного из доноров стволовых клеток не развились гематологические злокачественные новообразования (средний период наблюдения 9 (6–30) лет).

Заключение

Изучение молекулярно-биологических основ лимфомагенеза открывает перспективы применения таргетных и иммунных препаратов. Примерами таких противоопухолевых агентов, которые могут использоваться при лечении р/р ЛБ, являются ибрутиниб и ниволумаб, наряду с ритуксимабом и схемами терапии 2-й линии (R-ICE). Последующая ауто-/алло-ТГСК при достижении полного противоопухолевого ответа является эффективным методом консолидации ремиссии. Пациенты после ТГСК подвержены повышенному риску вторичных злокачественных новообразований, а также редкой, но описанной возможности развития ЛДК. В связи с этим наблюдение за больными в посттрансплантационном периоде должно включать не только оценку функции трансплантата, коррекции дозы иммуносупрессантов, инструментальные исследования, направленные на контроль полноты ремиссии, но и мониторинг в отношении развития других опухолей, в ряде случаев с проведением NGS.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. Терапевтический архив 2015;87(7):4–14. Baryakh E.A., Tyurina N.G., Vorobiev V.I. et al. Twelve years of experience in Burkitt's lymphoma treatment using LB-M-04 protocol. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive 2015;87(7):4–14. (In Russ.).
2. Woessmann W., Zimmermann M., Meinhardt A. et al. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. Blood 2020;135(14):1124–32. DOI: 10.1182/blood.2019003591
3. 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 Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009;52(2):177–81. DOI: 10.1002/pbc.21753
4. Osumi T., Mori T., Fujita N. et al. Relapsed/refractory pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab combination therapy: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Pediatr Blood Cancer 2016;63(10):1794–9. DOI: 10.1002/pbc.26105
5. Rigaud C., Auperin A., Jourdain A. et al. Outcome of relapse in children and adolescents with B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature acute leukemia: a report from the French LMB study. Pediatr Blood Cancer 2019;66(9):e27873. DOI: 10.1002/pbc.27873
6. Philip T., Hartmann O., Pinkerton R. et al. Curability of relapsed childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma after intensive first line therapy: a report from the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Blood 1993;81(8):2003–6.
7. Atra A., Gerrard M., Hobson R. et al. Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. Br J Haematol 2003;112(4):965–8. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02647.x
8. Attarbaschi A., Dworzak M., Steiner M. et al. Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group. Pediatr Blood Cancer 2005;44(1):70–6. DOI: 10.1002/pbc.20121
9. Fujita N., Mori T., Mitsui T. et al. Lymphoma Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan. Pediatr Blood Cancer 2008;51(2):188–92. DOI: 10.1002/pbc.21585
10. Anoop P., Sankpal S., Stiller C. et al. Outcome of childhood relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2012;53(10):1882–8. DOI: 10.3109/10428194.2012.677534
11. Kim H., Park E.S., Lee S.H. et al. Clinical outcome of relapsed or refractory Burkitt lymphoma and mature B-cell lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Cancer Res Treat 2014;46(4):358–65. DOI: 10.4143/crt.2013.047
12. Burkhardt B., Taj M., Garnier N. et al. Treatment and outcome analysis of 639 relapsed non-hodgkin lymphomas in children and adolescents and resulting treatment recommendations. Cancers 2021;13(9):2075. DOI: 10.3390/cancers13092075
13. Zhang Q., Zhu X., Liu B. et al. Case report: sandwich therapy of CAR-T combined with ASCT: sequential CAR-T cell therapy with ASCT after remission with CAR-T therapy caused long-term survival in a patient with relapsed/refractory Burkitt's lymphoma with TP53 mutations. Front Immunol 2023;14:1127868. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1127868

14. Newman A.M., Zaka M., Zhou P. et al. Genomic abnormalities of TP53 define distinct risk groups of paediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2022;36(3):781–9. DOI: 10.1038/s41375-021-01444-6
15. Giulino-Roth L., Ricafort R., Kernan N.A. et al. Ten-year follow-up of pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma treated with allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(12):2018–24. DOI: 10.1002/pbc.24722
16. Gardenswartz A., Mehta B., El-Mallawany N. et al. Safety and efficacy of myeloablative conditioning autologous stem cell transplantation, targeted immunotherapy, and reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in children, adolescents, and young adults with relapsed/refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma [abstract]. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(Suppl):S412.
17. Herrera A.F., Chen L., Khajavian S. et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable remission in patients with primary mediastinal large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(12):2383–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.041
18. Liu Y., Deng B., Hu B. et al. Sequential different B-cell antigen-targeted CAR T-cell therapy for pediatric refractory/relapsed Burkitt lymphoma. *Blood Adv* 2022;6(3):717–30. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004557
19. Moleti M.L., Testi A.M., Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2020;189(5):826–43. DOI: 10.1111/bjh.16461
20. Frazer J.K., Li K.J., Galaray P.J. et al. Excellent outcomes in children and adolescents with CNS+ Burkitt lymphoma or other mature B-NHL using only intrathecal and systemic chemoimmunotherapy: results from FAB/LMB96 and COG ANHL01P1. *Br J Haematol* 2019;185(2):374–7. DOI: 10.1111/bjh.15520
21. Goy A., Ramchandren R., Ghosh N. et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood* 2019;134(13):1024–36. DOI: 10.1182/blood.2018891598
22. Younes A., Sehn L.H., Johnson P. et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1285–95. DOI: 10.1200/JCO.18.02403
23. Bock A.M., Nowakowski G.S., Wang Y. Bispecific antibodies for non-Hodgkin lymphoma treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2022;23(2):155–70. DOI: 10.1007/s11864-021-00925-1
24. Fisher K.E., Ferguson L.S., Coffey A.M. et al. Programmed cell death ligand 1 expression in aggressive pediatric non-Hodgkin lymphomas: frequency, genetic mechanisms, and clinical significance. *Haematologica* 2022;107(8):1880–90. DOI: 10.3324/haematol.2021.280342
25. Smith S.D., Till B.G., Shadman M.S. et al. Pembrolizumab with R-CHOP in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: potential for biomarker driven therapy. *Br J Haematol* 2020;189(6):1119–26. DOI: 10.1111/bjh.16494
26. Granai M., Mundo L., Akarca A.U. et al. Immune landscape in Burkitt lymphoma reveals M2-macrophage polarization and correlation between PD-L1 expression and non-canonical EBV latency program. *Infect Agent Cancer* 2020;15:28. DOI: 10.1186/s13027-020-00292-w
27. Liu Y., Zhou X., Wang X. Targeting the tumor microenvironment in B-cell lymphoma: challenges and opportunities. *J Hematol Oncol* 2021;14(1):125. DOI: 10.1186/s13045-021-01134-x
28. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020;99(4):35–41. Т.Т. Валиев. Burkitt lymphoma in children: 30 year treatment experience. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics n.a. G.N. Speransky* 2020;99(4):35–42. (In Russ.).
29. Утешева К.И., Валиев Т.Т., Игнатенко О.А. и др. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после терапии ниволумабом у пациента с лимфомой Беркитта. *Онкогематология* 2023;18(1):121–5. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-121-125
30. Colton B.S., Hornstein N., Timmerman J. et al. Nivolumab treatment of Burkitt lymphoma: a case report. *Ann Intern Med* 2021;174(4):567–8. DOI: 10.7326/L20-1090
31. Polaskova K., Merta T., Martincekova A. et al. Comprehensive molecular profiling for relapsed/refractory pediatric Burkitt lymphomas-retrospective analysis of three real-life clinical cases-addressing issues on randomization and customization at the bedside. *Front Oncol* 2020;9:1531. DOI: 10.3389/fonc.2019.01531
32. Brown A.L., Hahn C.N., Scott H.S. Secondary leukemia in patients with germline transcription factor mutations (*RUNX1*, *GATA2*, *CEBPA*). *Blood* 2020;136(1):24–35. DOI: 10.1182/blood.2019000937
33. Hertenstein B., Hambach L., Bacigalupo A. et al. Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Development of leukemia in donor cells after allogeneic stem cell transplantation – a survey of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2005;90(7):969–75.
34. Wiseman D.H. Donor cell leukemia: a review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(6):771–89. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.10.010

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, А.А. Хачатрян, С.В. Горячева, Н.А. Батманова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы внесли равный вклад.

Authors' contributions

T.T. Valiev, A.A. Khachatryan, S.V. Goryacheva, N.A. Batmanova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

А.А. Хачатрян / A.A. Khachatryan: <https://orcid.org/0000-0002-5803-3863>

С.В. Горячева / S.V. Goryacheva: <https://orcid.org/0000-0001-5136-9172>

Н.А. Батманова / N.A. Batmanova: <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

К.И. Киргизов / K.I. Kirgizov: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

С.Р. Варфоломеева / S.R. Varfolomeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.