

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗА И ТЕРАПИИ

Мамедова Гузал Бакировна – DSc, заместитель директора по науке Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии

Рустамова Хилола Мирзакаримовна – к.м.н., доцент, заведующая отделом клинической ординатуры и докторантуры Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии

Махмудова Дилором Салахитдиновна – к.б.н., ученый секретарь Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии

Собиржонов Ислом Икром угли – базовый докторант Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии

Аннотация

Лимфома Беркитта является одной из наиболее агрессивных форм неходжкинских В-клеточных лимфом у детей и подростков. Несмотря на высокую частоту полных ремиссий при современном лечении, заболевание характеризуется быстрым ростом опухоли, высоким риском поражения центральной нервной системы и развитием синдрома лизиса опухоли. В последние годы особое внимание уделяется молекулярно-генетическим особенностям лимфомы Беркитта, включая транслокации гена MYC, нарушения сигнальных путей, мутации TP53 и фенотипы двойного/тройного паттерна экспрессии. Персонализированный подход к терапии, основанный на стратификации риска по генетическим маркерам, позволяет повысить эффективность лечения и снизить токсичность у пациентов с благоприятным прогнозом. В обзоре представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и вариантах терапии лимфомы Беркитта у детей и подростков, а также перспективы внедрения иммунотерапии и мониторинга минимальной остаточной болезни (МОБ). Комплексная оценка молекулярных маркеров может способствовать оптимизации лечебной тактики и улучшению долгосрочных исходов заболевания.

Ключевые слова: Лимфома Беркитта, дети, подростки, MYC, TP53, BCL2, BCL6, геномные маркеры.

Abstract

Burkitt lymphoma is one of the most aggressive forms of B-cell non-Hodgkin lymphomas in children and adolescents. Despite the high rate of complete remissions with modern treatment, the disease is characterized by rapid tumor growth, a high risk of central nervous system involvement, and the development of tumor lysis syndrome. In recent years, particular attention has been paid to the molecular genetic features of Burkitt lymphoma, including MYC gene translocations, signaling pathway disruptions, TP53 mutations, and double/triple-hit expression phenotypes. A personalized approach to therapy, based on risk stratification using genetic markers, allows for increased treatment efficacy and reduced toxicity in patients with a favorable prognosis. This review presents current data on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment options for Burkitt lymphoma in children and adolescents, as well as the prospects for implementing immunotherapy and minimal residual disease (MRD) monitoring. Comprehensive assessment of molecular markers may contribute to the optimization of therapeutic tactics and the improvement

of long-term disease outcomes.

Keywords: Burkitt lymphoma, children, adolescents, MYC, TP53, BCL2, BCL6, genomic markers.

Annotatsiya

Burkitt limfomasi bolalar va o'smirlarda uchraydigan B-hujayrali noxodjkin limfomalarining eng agressiv shakllaridan biri hisoblanadi. Zamonaviy davolash usullari qo'llanilganda to'liq remissiya holatlari yuqori bo'lishiga qaramay, kasallik o'simtaning tez o'sishi, markaziy nerv tizimi shikastlanishining yuqori xavfi va o'simta lizisi sindromi rivojlanishi bilan xarakterlanadi. So'nggi yillarda Burkitt limfomasining molekulyar-genetik xususiyatlariga, jumladan, MYC geni translokatsiyalari, signal yo'llarining buzilishi, TP53 mutatsiyalari va ekspressiyaning qo'shaloq/uchlamchi (double/triple-hit) fenotiplariga alohida e'tibor qaratilmoqda. Genetik markerlar yordamida xavf darajasini tabaqalashga (stratifikatsiya) asoslangan terapiyaga shaxsiylashtirilgan yondashuv, ijobiy prognozli bemorlarda davolash samaradorligini oshirish va toksiklikni kamaytirish imkonini beradi. Ushbu sharhda bolalar va o'smirlarda Burkitt limfomasining epidemiologiyasi, patogenez, diagnostikasi va davolash variantlari bo'yicha zamonaviy ma'lumotlar, shuningdek, immunoterapiyani joriy etish va minimal qoldiq kasallikni monitoring qilish istiqbollari keltirilgan. Molekulyar markerlarning kompleks baholanishi davolash taktikasini optimallashtirishga va kasallikning uzoq muddatli natijalarini yaxshilashga xizmat qilishi mumkin.

Kalit so'zlar: Burkitt limfomasi, bolalar, o'smirlar, MYC, TP53, BCL2, BCL6, genomik markerlar.

Введение

Лимфома Беркитта (ЛБ) представляет собой высокоагрессивную В-клеточную неходжкинскую лимфому, характеризующуюся исключительно высокой скоростью пролиферации опухолевых клеток и склонностью к быстрому распространению с преимущественным поражением экстранодальных органов, включая брюшную полость, челюстно-лицевую область и центральную нервную систему (ЦНС) [1]. Заболевание имеет особое клиническое значение в педиатрической практике, поскольку наиболее часто диагностируется у детей и подростков, преимущественно в возрасте до 15 лет [1].

Классическим молекулярно-генетическим признаком лимфомы Беркитта является транслокация онкогена MYC, чаще всего t(8;14)(q24;q32), реже t(2;8) и t(8;22), приводящая к его конститутивной активации и неконтролируемой пролиферации В-лимфоцитов [1]. Данное генетическое событие рассматривается как ключевой драйвер опухолевой трансформации и лежит в основе феномена экстремально высокого пролиферативного индекса (Ki-67>95%), являющегося характерной морфологической особенностью ЛБ.

Важную роль в патогенезе заболевания играет вирус Эпштейна–Барр (EBV), особенно в эндемических регионах Африки, где вирус выявляется более чем в 90% случаев. Ассоциация EBV с ЛБ отражает сложное взаимодействие вирусных, иммунологических и генетических факторов, способствующих опухолевой трансформации В-клеток [1].

Несмотря на значительный прогресс в лечении и внедрение интенсивных химиотерапевтических протоколов, обеспечивающих высокие показатели выживаемости у детей, ЛБ остаётся заболеванием с высоким риском тяжёлой токсичности терапии, а также с возможностью развития рецидивов и химиорезистентных форм [1]. В последние годы установлено, что дополнительные генетические нарушения, включая мутации гена TP53, а также перестройки BCL2 и BCL6, оказывают существенное влияние на биологическое поведение опухоли, ответ на лечение и прогноз заболевания.

Современное развитие молекулярно-генетических методов диагностики, включая иммуногистохимию, FISH и секвенирование нового поколения (NGS), позволило углублённо изучить генетическую гетерогенность лимфомы Беркитта и выделить подгруппы пациентов с различным риском неблагоприятного течения. Это, в свою очередь, формирует основу для разработки персонализированных терапевтических подходов, направленных на оптимизацию интенсивности лечения и снижение его токсичности, что особенно актуально в детском и подростковом возрасте.

Целью настоящего литературного обзора является анализ современных данных о молекулярно-генетических механизмах, диагностических критериях и терапевтических стратегиях при лимфоме Беркитта у детей и подростков с акцентом на прогностическое значение генетических маркеров.

История изучения лимфомы Беркитта

История изучения лимфомы Беркитта является одним из ключевых этапов становления современной онкогематологии и молекулярной онкологии. Впервые заболевание было описано в 1958 году ирландским хирургом Денисом Беркиттом, работавшим в Уганде. Он обратил внимание на быстрорастущие опухоли челюстно-лицевой области у детей, проживающих в экваториальной Африке, и отметил их выраженную географическую кластеризацию. Позднее Беркитт и его коллеги установили, что заболеваемость напрямую коррелирует с климатическими условиями и распространённостью тропических инфекций, что позволило впервые предположить роль внешних факторов в канцерогенезе лимфомы. Эти наблюдения стали одним из первых примеров эпидемиологического подхода к изучению злокачественных новообразований. Революционным этапом в изучении ЛБ стало открытие в 1964 году вируса Эпштейна–Барр (EBV). Epstein, Achong и Barr впервые выделили вирусные частицы из клеток лимфомы, что стало первым доказательством вирусной этиологии злокачественной опухоли человека. Это открытие положило начало развитию онковирусологии и существенно расширило представления о роли инфекционных агентов в развитии опухолей. В 1970–1980-х годах последовал следующий фундаментальный прорыв — были описаны характерные хромосомные транслокации с участием локуса MYC, прежде всего t(8;14)(q24;q32). Работы R. Dalla-Favera и соавторов доказали, что активация онкогена MYC является центральным молекулярным событием в патогенезе ЛБ. Это открытие стало одной из основ молекулярной онкологии и впервые продемонстрировало прямую связь хромосомных перестроек с развитием злокачественных опухолей. С развитием иммуногистохимических методов в 1980–1990-е годы были уточнены морфологические и иммунные критерии ЛБ. Было установлено, что опухоль характеризуется фенотипом зрелых В-клеток с экспрессией CD10 и BCL6, крайне высоким индексом пролиферации Ki-67 (приближающимся к 100 %) и, как правило, отсутствием экспрессии BCL2 [2]. Эти признаки позволили чётко дифференцировать ЛБ от других агрессивных В-клеточных лимфом.

В последние два десятилетия внедрение молекулярно-генетических методов, включая FISH, PCR и секвенирование нового поколения (NGS), позволило существенно расширить представления о генетической гетерогенности заболевания. Были выявлены дополнительные мутации, затрагивающие гены TP53, ID3, TCF3, CCND3, а также описан особый вариант лимфомы Беркитта-подобной опухоли с 11q-аберрацией, не связанный с перестройками MYC [2]. Эти открытия легли в основу современной классификации ВОЗ и концепции биологической неоднородности ЛБ.

Таким образом, эволюция взглядов на ЛБ — от клинического описания до глубокого молекулярно-генетического анализа — сделала её одной из наиболее изученных опухолей человека и модельным заболеванием для понимания механизмов

онкогенеза и персонализированной терапии.

Эпидемиология лимфомы Беркитта

Лимфома Беркитта относится к редким, но клинически значимым В-клеточным неходжкинским лимфомам, характеризующимся выраженной географической, возрастной и эпидемиологической неоднородностью. Распространённость заболевания существенно варьирует в зависимости от региона мира, что связано с особенностями циркуляции вируса Эпштейна–Барр (EBV), уровнем иммунного статуса населения, распространённостью инфекционных заболеваний и социально-экономическими условиями [3].

Географическое распределение.

Эндемические форма (Африка)

Эндемический вариант ЛБ широко распространён в странах экваториальной Африки и Папуа–Новой Гвинеи, где заболевание составляет до 30–50% всех злокачественных опухолей детского возраста. Заболеваемость достигает 5–10 случаев на 100 000 детей в год, что значительно превышает показатели в других регионах мира. До 90–95% эндемических случаев ассоциированы с EBV-инфекцией. Важную роль в патогенезе играют хроническая малярия, иммунная активация и нарушение Т-клеточного звена, что создаёт условия для неконтролируемой пролиферации EBV-инфицированных В-клеток.

Спорадическая форма (Европа, США, Азия)

В странах Европы, Северной Америки и большинства регионов Азии ЛБ встречается значительно реже — в среднем 2–3 случая на 1 млн детского населения в год. Спорадический вариант составляет около 30–40% всех детских неходжкинских лимфом. В отличие от эндемической формы, спорадическая ЛБ чаще поражает органы брюшной полости (илеоцекальная область, мезентериальные лимфатические узлы), а ассоциация с EBV выявляется лишь в 10–20% случаев. В США пик заболеваемости приходится на возраст 5–14 лет, с преобладанием мужского пола. Аналогичные показатели регистрируются в странах Западной и Центральной Европы, где рост выявляемости ЛБ связывают с улучшением морфологической и молекулярной диагностики [4].

Иммунодефицит-ассоциированная форма

ЛБ также встречается у пациентов с врождёнными или приобретёнными иммунодефицитами, в том числе при ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-положительных детей и подростков ЛБ составляет до 20% всех злокачественных новообразований лимфоидной ткани [5]. Для данной формы характерно агрессивное течение и высокая частота экстранодального поражения.

Половозрастные особенности

ЛБ преимущественно диагностируется у детей и подростков. Соотношение мальчиков и девочек составляет приблизительно 3:1, что характерно для всех клинических вариантов заболевания [6]. Заболевание редко встречается у лиц старше 20 лет, что подчёркивает его педиатрическую направленность.

Морфология и иммунный профиль лимфомы Беркитта

Морфологические и иммуногистохимические (ИГХ) особенности ЛБ являются ключевыми элементами диагностики и позволяют дифференцировать данное заболевание от других агрессивных В-клеточных лимфом, прежде всего диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и высокоагрессивных лимфом с перестройками MYC/BCL2/BCL6.

Морфология

Морфологически лимфома Беркитта представлена мономорфной популяцией опухолевых клеток среднего размера, напоминающих нормальные центробласты

герминативного центра. Опухолевые клетки имеют следующие характерные признаки:

- округлые или слегка овальные ядра;
- грубый хроматин;
- 2–3 чётко выраженных ядрышка;
- узкий ободок интенсивно базофильной цитоплазмы;
- чрезвычайно высокая митотическая активность [15].

Патогномоничным морфологическим признаком ЛБ является картина «звёздного неба», обусловленная наличием большого количества макрофагов, фагоцитирующих апоптотические опухолевые клетки [15]. Данный феномен отражает крайне высокую скорость клеточного оборота и является важным диагностическим ориентиром. Отсутствие выраженного клеточного полиморфизма и некроза, а также равномерность клеточной популяции отличают ЛБ от других высокозлокачественных лимфом.

Иммуногистохимический профиль

Иммуногистохимия (ИГХ) играет решающую роль в подтверждении диагноза ЛБ. Опухолевые клетки демонстрируют фенотип зрелых В-лимфоцитов герминативного центра со следующим характерным профилем:

- CD19+, CD20+, CD22+ — подтверждают В-клеточную природу опухоли;
- CD10+ — маркер герминативного центра;
- BCL6+ — экспрессия транскрипционного фактора, характерного для В-клеток фолликулярного происхождения;
- BCL2 — отрицательный или слабо положительный — важный дифференциально-диагностический признак;
- Ki-67 ≈ 95–100% — практически диффузная пролиферативная активность, являющаяся одним из наиболее специфичных признаков ЛБ;
- MYC — высокая экспрессия белка в большинстве случаев, коррелирующая с наличием генетической перестройки [15].

Отрицательная или минимальная экспрессия BCL2 позволяет отличить классическую лимфому Беркитта от диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и лимфом типа double-hit/triple-hit, для которых характерна коэкспрессия MYC и BCL2 (табл.1).

Таблица 1.

Дифференциальная диагностика ЛБ и сходных В-клеточных лимфом

Маркер	Лимфома Беркитта	High-grade B-cell lymphoma (HGBL)
Морфология	Мономорфная, "звездное небо"	Плеоморфная, крупные клетки
Ki-67	>95–100%	Обычно 70–90%
BCL2	Отрицательный/слабый	Сильно положительный (при double-hit)
MYC	Перестройка в 100% (классика)	Может быть положительным
11q аберрация	Отсутствует	Присутствует (в Burkitt-like варианте)

Генетическая классификация ЛБ (WHO, 2022)

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (WHO, 2022), лимфома Беркитта относится к группе высокоагрессивных В-клеточных лимфом и подразделяется на несколько молекулярно-генетических вариантов, имеющих различное биологическое поведение и прогностическое значение.

1. Классический MYC-реаранжированный вариант

Характеризуется транслокациями MYC с иммуноглобулиновыми генами: t(8;14) (~70–80%), t(2;8) и t(8;22). Является наиболее типичным и диагностически значимым вариантом ЛБ [9].

2. MYC-позитивные, FISH-негативные случаи

В ряде наблюдений отмечается высокая экспрессия MYC без выявляемой транслокации, что может быть связано с эпигенетической активацией или криптическими перестройками, выявляемыми при использовании NGS [10].

3. Лимфома, сходная с ЛБ, с 11q-абберацией

Выделена в классификации WHO-2022 как отдельная нозология. Характеризуется отсутствием MYC-реаранжировки и наличием специфических аббераций 11q-локуса, при сходной морфологии и клиническом течении [8].

Этиология и патогенез лимфомы Беркитта

Этиология ЛБ является многофакторной и включает взаимодействие генетических, вирусных, иммунологических и средовых факторов, приводящих к злокачественной трансформации В-лимфоцитов герминативного центра. Современные представления рассматривают ЛБ как молекулярно обусловленную опухоль с чётко определённым генетическим драйвером, модифицируемым дополнительными мутациями и внешними факторами.

Роль MYC как ключевого онкогенного драйвера

Центральным событием патогенеза ЛБ является активация онкогена MYC, обусловленная его перемещением под контроль энхансеров (IGH, IGK, IGL) генов иммуноглобулинов. В зависимости от типа транслокации, задействуются различные локусы:

IGH (Immunoglobulin Heavy locus): Ген тяжелых цепей иммуноглобулинов, расположенный на хромосоме 14 (14q32); участвует в классической транслокации t(8;14), встречающейся в 70–80% случаев.

IGK (Immunoglobulin Kappa locus): Ген легких цепей каппа, расположенный на хромосоме 2 (2p12); участвует в транслокации t(2;8).

IGL (Immunoglobulin Lambda locus): Ген легких цепей лямбда, расположенный на хромосоме 22 (22q11); вовлечен в транслокацию t(8;22).

Поскольку эти гены чрезвычайно активны в В-лимфоцитах, их регуляторные элементы заставляют ген MYC работать непрерывно. Это приводит к неконтролируемому синтезу белка MYC, который запускает каскад процессов: от биогенеза рибосом до ускорения клеточного цикла, что и обуславливает экстремально высокую скорость роста опухоли.

MYC кодирует транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию сотен генов, вовлечённых в:

- клеточный цикл,
- биогенез рибосом,
- энергетический и нуклеотидный метаболизм,
- синтез белка.

Гиперактивация MYC формирует клеточный фенотип с экстремально высокой пролиферативной активностью, что морфологически соответствует индексу Ki-67, приближающемуся к 100%, и клинически проявляется бурным, стремительным ростом опухоли.

Вирус Эпштейна-Барр (EBV) рассматривается как ко-фактор патогенеза ЛБ, особенно при эндемическом варианте заболевания. EBV-инфекция способствует активации MYC-зависимых сигнальных путей, повышает выживаемость В-клеток,

ингибирует апоптоз и нарушает иммунный надзор, создавая условия для накопления дополнительных генетических повреждений и опухолевой трансформации.

Мутации TP53 как фактор неблагоприятного прогноза

Ген TP53, кодирующий белок p53 — ключевой регулятор апоптоза и репарации ДНК, играет важную роль в модификации биологического поведения ЛБ. В норме p53 обеспечивает остановку клеточного цикла и элиминацию клеток с повреждённым геномом.

Мутации TP53 при ЛБ приводят к:

- утрате контроля клеточного цикла,
- снижению апоптоза,
- повышению геномной нестабильности,
- развитию химиорезистентности.

Клинические исследования показывают, что наличие мутаций TP53 ассоциировано с:

- низкой общей и безрецидивной выживаемостью,
- высоким риском ранних рецидивов,
- плохим ответом на стандартные интенсивные протоколы химиотерапии.

Мутация TP53 рассматривается как независимый неблагоприятный прогностический фактор при ЛБ у детей и подростков [7]. А также он не просто модифицирует течение болезни, а является биологическим маркером первичной резистентности к стандартным схемам ПХТ (полихимиотерапии). В контексте персонализированной медицины, выявление данных мутаций на раннем этапе должно служить основанием для интенсификации лечения или раннего перехода на альтернативные методы, такие как таргетная терапия.

Значение BCL2 и BCL6

Классическая ЛБ характеризуется отсутствием экспрессии BCL2, что отражает зависимость опухолевых клеток от MYC-индуцированной пролиферации без выраженного блока апоптоза [7].

Однако в ряде случаев выявляются:

- коэкспрессия BCL2,
- перестройки BCL2 или BCL6,
- сочетание MYC + BCL2/BCL6 (double-hit, реже triple-hit).

Такие случаи отличаются:

- более агрессивным клиническим течением,
- худшим прогнозом,
- необходимостью дифференциальной диагностики с high-grade B-cell lymphoma (HGBL) согласно классификации WHO-2022 [8].

Экспрессия BCL6 отражает происхождение опухолевых клеток из герминативного центра и участвует в нарушении дифференцировки В-клеток, усиливая злокачественный потенциал [20].

Другие генетические нарушения (ID3, TCF3, CCND3, 11q-абберация)

Помимо MYC, у большинства пациентов с ЛБ выявляются дополнительные мутации, усиливающие онкогенный эффект:

- ID3 и TCF3 — нарушения в этих генах приводят к активации B-cell receptor (BCR)-сигналинга и поддержанию автономного роста опухолевых клеток;
- CCND3 — мутации нарушают регуляцию G1/S-перехода клеточного цикла;
- 11q-абберация — характерна для варианта «Burkitt-like lymphoma with 11q aberration», клинически и морфологически напоминающего ЛБ, но не имеющего MYC-

перестройки [9].

Эти данные подтверждают, что ЛБ представляет собой генетически гетерогенную группу опухолей, объединённых общим фенотипом, но различающихся по молекулярной архитектуре и прогнозу.

Роль вируса Эпштейна–Барр (EBV)

EBV играет важную роль в патогенезе эндемической формы ЛБ и выявляется:

- до 95% случаев в Африке,
- 20–30% случаев в спорадической форме.

Вирус способствует:

- активации MYC-зависимых путей,
- подавлению апоптоза,
- уклонению опухолевых клеток от иммунного надзора [9].

Перспективы таргетной и иммунотерапии

Внедрение моноклональных антител (в частности, Ритуксимаба) в комбинации с интенсивными протоколами ПХТ значительно улучшило прогноз у детей с поздними стадиями заболевания. Для рецидивирующих форм ЛБ перспективным направлением является использование CAR-T-клеточной терапии и биспецифических антител, которые позволяют преодолеть химиорезистентность опухоли [11, 13, 14].

Диагностические критерии

Диагностика ЛБ требует комплексного подхода, сочетающего оценку клинической картины, морфологических признаков и молекулярно-генетического профиля [8].

• **Морфологическое исследование:** выявление мономорфной популяции клеток среднего размера с характерной картиной «звёздного неба», обусловленной присутствием макрофагов с фагоцитированными апоптотическими тельцами.

• **Иммуногистохимический профиль (ИГХ):** обязательное подтверждение зрелого В-клеточного фенотипа герминативного центра: CD10+, BCL6+, CD20+, при отсутствии или слабой экспрессии BCL2.

• **Пролиферативная активность:** индекс Ki-67 должен приближаться к 100% (95–100%), что является ключевым индикатором агрессивности опухоли [10].

• **Цитогенетический анализ (FISH):** выявление транслокации гена MYC — t(8;14), t(2;8) или t(8;22) — рассматривается как «золотой стандарт» диагностики классической формы. Дифференциальная диагностика: использование FISH и секвенирования нового поколения (NGS) для исключения лимфомы с 11q-абберацией или высокоагрессивных лимфом типа double-hit [15].

Терапевтические стратегии

Современное лечение ЛБ у детей и подростков направлено на достижение полной ремиссии при минимизации долгосрочной токсичности.

Интенсивная химиотерапия: использование краткосрочных высокодозных протоколов ПХТ, которые позволяют достичь высоких показателей выживаемости [11, 17].

Иммунотерапия: включение моноклональных антител (Ритуксимаб) в стандартные схемы лечения существенно улучшило результаты у пациентов с распространенными стадиями заболевания [16].

Персонализированный подход: стратификация пациентов на группы риска на основе генетических маркеров (например, наличие мутаций TP53 или перестроек BCL2/BCL6) для адаптации интенсивности лечения [16, 20].

Терапия рецидивов: применение современных методов, таких как CAR-T-клеточная терапия и биспецифические антитела, для преодоления химиорезистентности.

Профилактика осложнений: обязательный мониторинг и терапия синдрома лизиса опухоли, а также профилактика поражения ЦНС [20].

Прогноз

Прогноз при ЛБ в педиатрической популяции за последние годы значительно улучшился, однако он остается крайне зависимым от биологических особенностей опухоли.

Благоприятный прогноз: ассоциирован с классическим MYC-реаранжированным вариантом при отсутствии дополнительных генетических поломок и хорошем ответе на начальную терапию.

Неблагоприятные факторы: наличие мутаций гена TP53 является независимым маркером плохого прогноза, первичной химиорезистентности и высокого риска ранних рецидивов [11, 20].

Генетическая сложность: случаи с коэкспрессией MYC и BCL2 или BCL6 (double/triple-hit) характеризуются более агрессивным течением и худшими показателями общей выживаемости [11].

Значение мониторинга: внедрение контроля минимальной остаточной болезни (MRD) позволяет своевременно прогнозировать рецидивы и корректировать тактику лечения.

Региональные особенности: в условиях Узбекистана оптимизация прогноза связана с внедрением FISH и NGS в рутинную практику для точной стратификации групп риска [18, 19].

Заключение

Таким образом, Лимфома Беркитта представляет собой одну из наиболее агрессивных форм неходжкинских В-клеточных лимфом, преимущественно поражающую детей и подростков. Несмотря на значительные успехи современной интенсивной химиотерапии, заболевание остаётся клинически и биологически гетерогенным, что обуславливает различия в ответе на лечение, частоте рецидивов и долгосрочном прогнозе.

Современные представления о патогенезе ЛБ основаны на ключевой роли генетических нарушений, прежде всего транслокаций онкогена MYC, которые являются обязательным диагностическим критерием классической формы заболевания. Однако накопленные данные свидетельствуют о том, что одной лишь активации MYC недостаточно для объяснения всего спектра клинического поведения опухоли. Дополнительные молекулярные события, включая мутации TP53, перестройки BCL2 и BCL6, а также нарушения генов ID3, TCF3, CCND3 и абберации 11q, существенно модифицируют биологию опухоли, определяя уровень агрессивности, чувствительность к терапии и риск рецидива.

Особое значение имеет выявление мутаций TP53, которые ассоциированы с химиорезистентностью, ранними рецидивами и неблагоприятным прогнозом даже при использовании современных протоколов лечения. Аналогично, появление экспрессии BCL2 или перестроек BCL6 у пациентов с морфологией, напоминающей лимфому Беркитта, требует дифференциации с высокоагрессивными В-клеточными лимфомами (HGBL) и может служить основанием для изменения терапевтической тактики.

В странах Центральной Азии, включая Республику Узбекистан, внедрение расширенных молекулярно-генетических методов диагностики остаётся актуальной задачей. Ретроспективный анализ клиничко-генетических данных с последующим внедрением FISH и NGS-подходов открывает возможности для формирования национальных регистров, оценки прогностической значимости генетических маркеров и

адаптации международных протоколов лечения к региональным особенностям.

Перспективным направлением развития является персонализированная терапия ЛБ, основанная на интеграции клинических данных, ИГХ, генетических нарушений и мониторинга минимальной остаточной болезни (MRD). Использование таких подходов, а также развитие иммунотерапии и клеточных технологий, включая CAR-T-клеточную терапию, может существенно улучшить результаты лечения пациентов с рефрактерными и рецидивирующими формами заболевания.

Таким образом, дальнейшее углублённое изучение молекулярно-генетических механизмов ЛБ и их клинической значимости является ключом к оптимизации диагностики, лечению и прогнозированию заболевания у детей и подростков, а также формированию научно обоснованных персонализированных стратегий терапии в условиях национальных систем здравоохранения. Для оптимизации диагностики и лечения лимфомы Беркитта в условиях Узбекистана необходимо внедрение единого диагностического алгоритма, включающего FISH-исследование на транслокацию MYC и NGS-панели для выявления сопутствующих мутаций (TP53, MYC, BCL2, BCL6). Это обеспечит точную стратификацию групп риска и позволит индивидуализировать терапевтическую тактику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Naing PT, Kondamudi NP. Burkitt Lymphoma. [Updated 2024 Jul 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538148/>
2. Salaverria I, Siebert R. The Burkitt lymphoma genome. *Oncogene*. 2015; 34(30): 3867–3878. doi: 10.1038/onc.2014.317.
3. Molyneux E.M., Rochford R., Griffin B., Newton R., Teruya-Feldstein J., Adjei A.A., Nkrumah F.K., Casper C., Painschab M.S. Burkitt lymphoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3: 17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28.
4. Blum K.A., Castillo J.J., Habermann T.M., et al. Burkitt lymphoma. *Blood*. 2021; 137(14): 1883–1892. doi: 10.1182/blood.2020008514.
5. Gopal S., Gross T.G. How I treat HIV-associated lymphoma. *Blood*. 2014; 124(11): 1715–1725. doi: 10.1182/blood-2014-04-515437.
6. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., et al., eds. International Incidence of Childhood Cancer, Volume III. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. (IARC Scientific Publication No. 164). Available from: <https://iicc.iarc.fr/> (Accessed Feb 2026).
7. Richter J., Schlesner M., Hoffmann S., et al. Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nature Genetics*. 2012; 44(12): 1316–1320. doi: 10.1038/ng.2469.
8. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
9. Wagener R., Seufert J., Raimondi F., et al. Molecular characterization of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration by combined genetics and gene expression analysis. *Blood*. 2019; 133(15): 1654–1664. doi: 10.1182/blood-2018-03-839209.
10. Kluin P., Montgomery N.D., Lim M.S., et al. High-grade B-cell lymphoma with 11q aberration. *Blood*. 2019; 133(15): 1654–1664. doi: 10.1182/blood-2018-03-839209.
11. Minard-Colin V., Aupérin A., Pilon M., et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(23): 2207–2219. doi: 10.1056/NEJMoa1915315.
12. Pan J., Zuo S., Deng B., et al. High efficacy and safety of low-dose CD19 CAR-T cells in children and young adults with relapsed/refractory Burkitt lymphoma. *Blood*. 2021; 137(14):

1983–1986. doi: 10.1182/blood.2020008107.

13. Barta S.K., Bartlett N.L., Schaffer W.L., et al. Bispecific antibodies in B-cell lymphomas. *Blood*. 2023; 141(11): 1255–1266. doi: 10.1182/blood.2022016335.

14. Miles R.R., Arnold S., Cairo M.S., et al. Risk factors and outcomes of children and adolescents with recurrent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2021; 138(13): 1083–1094. doi: 10.1182/blood.2021011689.

15. Leoncini L., Jaffe E.S., Pileri S.A., et al. Burkitt lymphoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Haematolymphoid Tumours*. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO Classification of Tumours; vol. 11).

16. Dunleavy K., Little R.F., Wilson W.H. Update on Burkitt Lymphoma. *Hematology: American Society of Hematology Education Program*. 2016; 2016(1): 469–476. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.469.1

17. Roschewski M., Staudt L.M., Wilson W.H. Burkitt's lymphoma — molecular insights and treatment strategies. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2022; 19(11): 733–748. doi: 10.1038/s41571-022-00670-3.

18. Shiramizu B., Goldman S., Smith L., et al. Impact of minimal residual disease and small-molecule targeted therapy in pediatric Burkitt lymphoma. *Blood*. 2014; 124(21): 1220. doi: 10.1182/blood.V124.21.1220.1220.

19. Love C., Sun Z., Jima D., Li G., Zhang J., Miles R., et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nature Genetics*. 2012; 44(12): 1321–1325. doi: 10.1038/ng.2468.

20. Kalisz K., Alessandrino F., Beck R., et al. An Update on Burkitt Lymphoma: A Review of Pathogenesis and Multimodality Imaging Assessment of Disease Presentation, Treatment Response, and Recurrence. *Insights into Imaging*. 2019; 10(1): 56. doi: 10.1186/s13244-019-0733-7.