

*М.О. Попова¹, А.М. Чекалов¹, И.В. Цыганков¹, Ю.А. Рогачева¹,
М.В. Демченкова², М.В. Григорьева², О.С. Успенская³, О.С. Ружинская³,
В.Г. Потапенко⁴, Н.В. Медведева⁴, И.С. Зюзгин⁵, К.Д. Капланов⁶, Т.И. Ксензова⁷,
А.Н. Леванов⁸, О.С. Самойлова⁹, Н.П. Волков¹, А.В. Бейнарович¹, А.А. Гусак¹,
К.В. Лепик¹, Н.Б. Михайлова¹, В.В. Байков¹, А.Д. Кулагин¹*

Лимфома Беркитта у пациентов с ВИЧ-инфекцией: результаты российского многоцентрового исследования

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

² ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск

³ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург

⁴ СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

⁵ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

⁶ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», г. Волгоград, Российская Федерация; ГБУ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва

⁷ ГБУЗ «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень

⁸ Клиника профпатологии и гематологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов

⁹ ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород

Введение. Лимфома Беркитта (ЛБ) — высокоагрессивная В-клеточная неходжкинская лимфома, составляет до 40% лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Широкое применение антиретровирусной терапии (АРВТ) способствовало улучшению результатов противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) лимфом на фоне ВИЧ-инфекции, в том числе ЛБ. Терапии ЛБ в РФ посвящено только несколько работ, а публикаций о ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией нет.

Цель работы: изучить клинико-эпидемиологические характеристики и оценить результаты терапии ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в РФ.

Материалы и методы. В исследование было включено 37 пациентов с ЛБ на фоне ВИЧ-инфекции, проходивших лечение в 10 центрах РФ в период с 2010 по 2021 гг.

Результаты. ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией диагностируется в молодом возрасте, с медианой 37 лет (21–58 лет), чаще у мужчин (75,7%), в распространенной стадии (IV стадия Ann Arbor — 64,7%) и с экстралимфатическими проявлениями (73,5%), включая поражение центральной нервной системы (ЦНС) (16,1%). Основная терапия: ЕРОСН-подобные курсы (54,1%), блоковые схемы (32,4%). У 76% пациентов противоопухолевая ХТ включала ритуксимаб, у 91,4% — одновременно с АРВТ. Медиана количества курсов терапии составила 4 (1–8). Общая выживаемость (ОВ) в течение 1 года составила 64% (95% ДИ 38–82%), выживаемость

без прогрессирования (ВБП) — 59% (95% ДИ 34–77%). Поражение ЦНС ($p=0,0064$), и проведение ПХТ без АРВТ ухудшает ОВ ($p=0,00016$) и ВБП ($p=0,00012$).

Заключение. Для улучшения результатов терапии и прогноза необходимы проспективные многоцентровые исследования по лечению ЛБ у пациентов с ВИЧ.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, ВИЧ-инфекция, российское многоцентровое исследование, общая выживаемость, поражение ЦНС, АРВТ

Введение

Лимфома Беркитта (ЛБ) представляет собой высокоагрессивную В-клеточную неходжкинскую лимфому (НХЛ). В основе развития ЛБ лежит нарушение регуляции экспрессии гена *MYC*, обычно в результате реципрокных транслокаций участков хромосом 8 и 14, примерно в 80% случаев, 8 и 22 или 2 и 8. В случае $t(8;14)(q24;q32)$ участок хромосомы 8q24, содержащий ген *MYC*, транслоцируется на участок хромосомы 14, в зону действия гена тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), что приводит к гиперэкспрессии *MYC*. Белок с-*MYC* работает как транскрипционный фактор, регулирующий клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. Основным следствием гиперэкспрессии с-*MYC* является усиление пролиферации клеток. Клетки лимфомы Беркитта наследуют от своего нормального аналога высокую пролиферативную активность (делятся каждые несколько ча-

сов). Этим объясняется, как крайне агрессивное течение заболевания, так и высокая чувствительность к химиотерапии.

ЛБ — редкая лимфома, на ее долю приходится 1–2% всех случаев НХЛ в общей популяции. Выделяют три основных типа ЛБ: эндемическая, спорадическая и связанная с иммунодефицитом (например, ассоциированная с ВИЧ). ЛБ составляет до 40% лимфом, связанных с ВИЧ [2–4].

В соответствии с современной классификацией, 5-м изданием классификации Всемирной организации здравоохранения (2022 г.), подчеркивается принципиальное значение вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) в патогенезе [5]. Рекомендуется различать две биологические группы опухоли — ВЭБ-положительная и ВЭБ-отрицательная ЛБ, которые основаны на их молекулярных особенностях независимо от эпидемиологического контекста и географического положения и, следовательно, заменяют классическое разделение на эпидемиологические типы [5–11]. ВЭБ-инфекция играет важную роль в раннем патогенезе, заставляя В-клетки уклоняться от апоптоза [12, 13], а появляющиеся данные свидетельствуют о двойном механизме патогенеза ЛБ: вирусном или мутационном в зависимости от статуса ВЭБ [7].

У пациентов с ВИЧ риск развития ЛБ в течение жизни составляет 10–20%, при этом нет строгой связи с количеством уровня CD4-лимфоцитов и назначением антиретровирусной терапии (АРВТ) [14]. Несмотря на проведение АРВТ, заболеваемость ЛБ у пациентов с ВИЧ не снизилась, в отличие от других НХЛ, связанных с ВИЧ, таких как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома и лимфома центральной нервной системы (ЦНС). Хотя ВИЧ является наиболее распространенным фактором риска развития ЛБ, исследования показали, что возникновение ЛБ у ВИЧ-инфицированных пациентов не зависит от количества CD4-клеток и наличия прогрессирования ВИЧ как на фоне АРВТ, так и без АРВТ [15, 16].

Пациенты с ЛБ на фоне ВИЧ с большей вероятностью имеют В-симптомы, экстранодаль-

ное поражение, поражение ЦНС и имеют более низкий общесоматический статус, чем пациенты с ЛБ без ВИЧ-инфекции. Как правило, диагнозы ставят на более поздних стадиях заболевания [17–19].

Значительные успехи в лечении пациентов с ЛБ произошли после внедрения режимов противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) более интенсивных по сравнению со стандартной схемой химиотерапии СНОР [2]. В настоящее время рекомендованные к применению режимы ПХТ для лечения ЛБ: CODOX-M/IVAC; DA-EPOCH; HyperCVAD в сочетании с ритуксимабом [20].

Для пациентов с ЛБ на фоне ВИЧ, в ретроспективных и проспективных исследованиях была продемонстрирована удовлетворительная безопасность и, сравнивая с пациентами без ВИЧ эффективность, рекомендованных для терапии ЛБ протоколов химиотерапии. Основные результаты опубликованных исследований в группе пациентов с ЛБ и ВИЧ представлены в табл. 1.

Исследования показали, что схемы с высокой интенсивностью эффективны для достижения устойчивых ремиссий и увеличения общей выживаемости (ОВ) у пациентов с ЛБ и ВИЧ, у которых ВИЧ контролируется АРВТ. В исследованиях продемонстрировано, что АРВТ улучшает прогноз у ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомами [25]. Однако, следует помнить о риске неблагоприятных лекарственных взаимодействиях и токсичности совместного применения препаратов АРВТ и ПХТ, поэтому требуется тесное сотрудничество со специалистами инфекционистами СПИД-центров [26].

Использование ритуксимаба в терапии В-клеточных лимфом значительно улучшило прогноз пациентов [27]. Безопасность и эффективность ритуксимаба у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ЛБ также подтверждена [21, 23].

В России опыт терапии ЛБ представлен в крупной работе Е.А.Барях, и соавт., опубликованной в 2015 г. [28], в которой продемонстрирована эффективность и безопасность протокола ЛБ-М-04 у пациентов без ВИЧ-инфекции.

Таблица 1. Основные результаты исследований протоколов ПХТ у пациентов с ЛБ на фоне ВИЧ

Автор, год	Протокол	n, период включения	Общая выживаемость	Выживаемость без прогрессирования
Noy A., 2015 [21]	CODOX-M/IVAC +R	n=34, 2007–2010	2 года: 69% (95% CI, 50–82%)	1 год: 69% (95% CI, 51–82%)
Cortes J., 2002 [22]	HyperCVAD +R	n=13, 1995–2000	2 года: 48%	2 года*: 52%
Roschewski M., 2020 [23]	DA-EPOCH +R	n=113 (28)**, 2010–2017	4 года: 87,0% (95% CI, 79–92%)	4 года: 84,5% (95% CI, 76–90%)
Dunleavy K., 2013 [24]	SC-EPOCH-RR	n=11, 2000–2009	6 лет: 90% (95% CI, 60–98%)	6 лет***: 100% (95% CI, 72–100%)

Примечания. * безрецидивная выживаемость; ** только 28 пациентов с ВИЧ-инфекцией, а результаты представлены для всей группы пациентов (n=113, из них 28 с ВИЧ и 85 пациентов без ВИЧ); *** свобода от прогрессирования, событием учитывается только факт прогрессирования заболевания (рассчитывался методом Каплана—Мейер).

Так, 5-летняя ОВ составила 85%, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 95%. При проведении многофакторного анализа выявлено, что лейкоз Беркитта и поражение костного мозга являются факторами, влияющими на ОВ и безрецидивную выживаемость.

Проспективных или ретроспективных работ по терапии ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией не опубликовано. В работе А.В.Пивника и соавт. [29] проводится анализ результатов терапии НХЛ у пациентов с ВИЧ. В анализируемой группе пациентов (n=48) с НХЛ и ВИЧ, 16% составляют пациенты с ЛБ. Однако, анализ результатов терапии проводился для общей группы пациентов с НХЛ и ВИЧ, так 3-летняя ОВ и безрецидивная выживаемость после терапии СНОР-подобными протоколами составила 52% и 32% (n=26), против 48% и 40% при проведении блоковой химиотерапии (n=12) соответственно. Отдельного анализа эффективности терапии для пациентов с ЛБ и ВИЧ не представлено.

В случае рецидива, прогноз у пациентов с ЛБ, в том числе на фоне ВИЧ, неблагоприятный, однако в случае достижения эффекта второй линии терапии больным показано проведения высокодозной ПХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и(или) аллогенной ТГСК [20]. Аутологичная ТГСК у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ так же эффективна и безопасна, как у пациентов без ВИЧ [30, 31].

С учетом нарастающей актуальности проблемы злокачественных опухолей у пациентов с ВИЧ, ограниченности опубликованных данных, а также отсутствия системы учета лимфом у пациентов с ВИЧ, мы инициировали ретроспективное многоцентровое исследование в России с целью анализа эпидемиологии и результатов терапии лимфом на фоне ВИЧ-инфекции. Российская программа по изучению лимфом у пациентов с ВИЧ включает регистр пациентов, которые получали специализированную помощь по территориальному признаку в более чем 20 центрах гематологии и онкологии из более чем 10 регионов России. Критериями включения являются подтвержденный диагноз лимфомы и ВИЧ-инфекции вне зависимости от исхода, включение пациента осуществляется ретроспективно, на основе анализа медицинской документации.

Цель работы: изучить клинико-эпидемиологические характеристики и оценить результаты терапии ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации.

Пациенты и методы

Российское многоцентровое ретроспективное исследование лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией включает 283 пациента с ВИЧ-инфекцией и злокачественной

опухолью кроветворной и лимфатической ткани, которые обращались за медицинской помощью в специализированные отделения онкологии или гематологии Российской Федерации. Пациенты с неходжкинскими лимфомами — 220 пациентов, составляют основную долю включенных в исследование больных. В настоящей работе мы представляем подгрупповой анализ пациентов с ЛБ и ВИЧ.

В исследование включено 37 пациентов, проходивших лечение по поводу ЛБ на фоне ВИЧ-инфекции в 10 центрах РФ (Санкт-Петербург, г. Иркутск, г. Саратов, г. Нижний Новгород, г. Волгоград, г. Тюмень) в период с 2010 по 2021 гг. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Локальные этические комитеты медицинских центров дали разрешение на проведение исследований. Анализ проводился на основании изучения медицинской документации, в связи с чем многие параметры оценить не представляется возможным, например, стратифицировать пациентов по группам риска с применением индекса ARL-IPi [32]. Диагноз ЛБ устанавливали на основании гистологического и иммуногистохимического исследований в локальных лабораториях. Вирусную нагрузку ВИЧ (ВН) и уровень CD4⁺-клеток определяли с помощью количественной ПЦР в реальном времени и методом проточной цитометрии соответственно. Диагностика и контроль ВИЧ и сопутствующих коинфекций осуществлялись в СПИД-центрах по месту жительства пациентов.

Эффективность терапии оценивалась клинически, по результатам компьютерной томографии (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с использованием 18F-ФДГ, в соответствии с критериями оценки ответа на терапию Lugano 2014 [33].

Статистический анализ включал описательные характеристики (доли, медианы, диапазон значений). Анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования (ВБП) проводился в течение 12 мес от момента постановки диагноза с использованием метода Каплана-Мейер, сравнения выполняли с использованием лог-рангового теста. Статистически значимыми считали различия при p<0,05. В качестве инструмента для анализа использовалась программа EZR ver. 1.55 [34].

Результаты

Лимфома Беркитта занимает второе место по частоте встречаемости (n=37/220, 18%) после диффузной В-крупноклеточной лимфомы среди пациентов НХЛ с ВИЧ-инфекцией (рис. 1). Медиана возраста составила 37 лет (21–58 лет). Медиана времени от верификации ВИЧ до постановки диагноза лимфомы составила 24 мес (0–223 мес). Медиана наблюдения составила 6 мес (1–35 мес). В исследуемой группе отмечалось больше мужчин (75,7%).

Стадирование заболевания было возможно выполнить у 34 пациентов, среди которых у 64,7% была выявлена IV стадия заболевания (Ann Arbor), экстранодальное поражение наблюдалось у 73,5% пациентов, а В-симптомы — 64,7% случаев. Общесоматический статус по шкале ECOG известен у 30 пациентов и соответствовал 0–1 баллам в 70% случаев. Статус в

отношении поражения ЦНС известен у 31 пациента, и в 5 случаях (16,1%) было выявлено поражение. Уровень ЛДГ в дебюте известен у 19 больных с медианой 466 Е/л (150–6589 Е/л). FISH-исследование в рамках диагностики выполнялось в 9 случаях, t (8;14) верифицирована у 3 пациентов.

Информация в отношении назначения АРВТ известна для 35 пациентов, среди которых только 3 пациента (8,6%) не получали АРВТ на момент постановки диагноза лимфомы и начала противоопухолевой терапии. ВН и количество CD4⁺-клеток в дебюте лимфомы известны у 10 пациентов, медиана ВН составила 130226 копий/мл (150–613357 копий/мл), медиана CD4⁺ — 192 кл/мкл (29–381 кл/мкл). Сопутствующие коинфекции были зарегистрированы у 32,4% пациентов.

В качестве терапии первой линии у большинства пациентов были использованы ЕРОСН-подобные протоколы (54%), у 76% пациентов терапия проводилась с использованием ритуксимаба. Медиана числа курсов терапии первой линии составила 4 (1–8). Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Частота общего ответа на терапию первой линии составила 89%, полный ответ (ПО) — 39%, частичный ответ (ЧО) — 50%, прогрессирование заболевания (ПЗ) — 11%.

ОВ пациентов с ЛБ и ВИЧ в течение 12 мес составила 64% (95% ДИ 38–82%) (рис. 2). Такие факторы, как пол (p=0,73), возраст (p=0,94), стадия заболевания (p=0,63), В-симптомы (p=0,5), ECOG-статус (p=0,082), экстранодальное поражение (p=0,13), количество CD4⁺ (p=0,16), вариант терапии первой линии (p=0,71) значимо не влияли на ОВ.

Таблица 2. Характеристика пациентов с ЛБ и ВИЧ-инфекцией

Характеристики пациентов	Всего n=37 (%)
Пол:	
мужской	28 (75,7%)
женский	9 (24,3%)
Возраст	37 (21-58)
В-симптомы (n=34)	22 (64,7%)
Экстранодальное поражение (n=34)	25 (73,5%)
Поражение ЦНС (n=31)	5 (16,1%)
Стадия исходно (Ann Arbor) (n=34):	
I	2 (5,9%)
II	4 (11,8%)
III	6 (17,6%)
IV	22 (64,7%)
ECOG-статус на момент начала терапии (n=30):	
0	5 (16,7%)
1	16 (53,3%)
2	8 (26,67%)
3	1 (3,33%)
Медиана уровня ЛДГ (Е/л), (n=19)	466 (150–6589)
Сопутствующие коинфекции (n=12):	
гепатит С	9 (24,3%)
гепатит В, С	1 (8,3%)
гепатит В, D	1 (8,3%)
туберкулез	1 (8,3%)
Схемы терапии первой линии	
ЕРОСН-подобные	20 (54,1%)
Блочные схемы (HyperCVAD/HMA, NHL-BFM-90, ЛБ-М 04)	12 (32,4%)
СНОР-подобные	4 (10,8%)
Другие (R-ICE)	1 (2,7%)
Медиана курсов терапии первой линии	4 (1–8)
Медиана ВН (ПЦР РНК ВИЧ) (копий/мл), n=10	130226 (150–613357)
Медиана количества CD4 ⁺ -клеток на момент начала лечения (кл/мкл) (n=10)	192 (29–381)

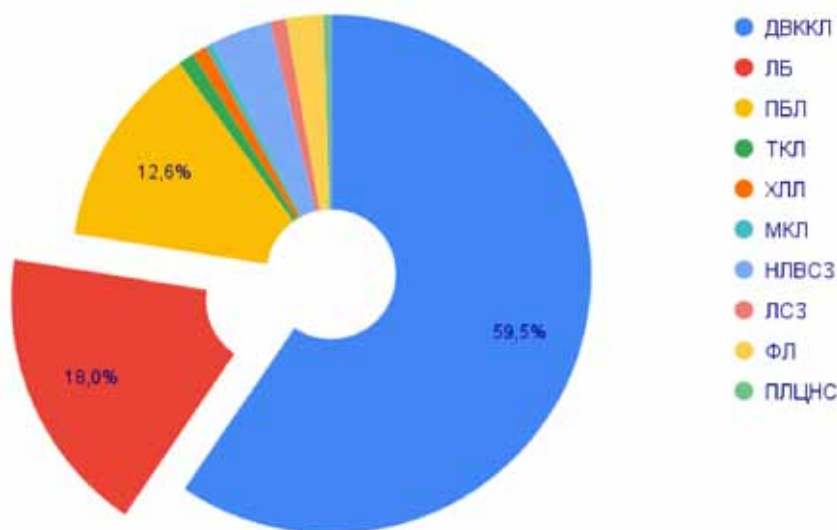
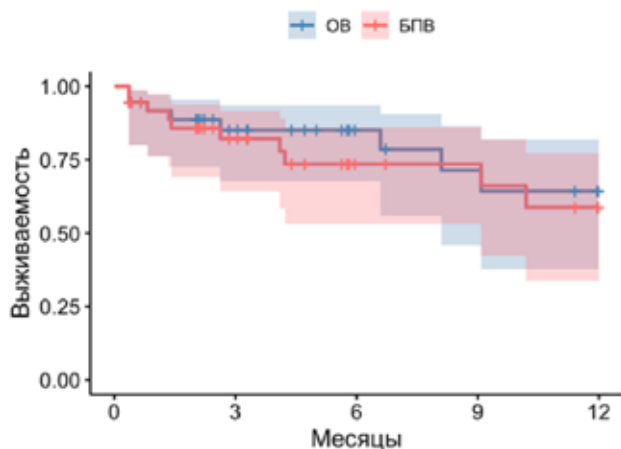


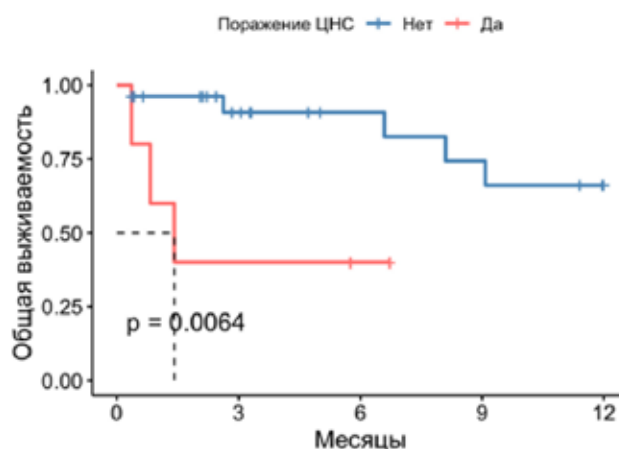
Рис. 1. Структура неходжкинских лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией (n=220).

ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ЛБ — лимфома Беркитта; ПБЛ — плазмобластная лимфома; ТКЛ — Т-клеточные лимфомы; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; НЛВСЗ — неходжкинская лимфома высокой степени злокачественности; ЛСЗ — лимфомы серой зоны; ФЛ — фолликулярная лимфома; ПЛЦНС — первичная лимфома ЦНС



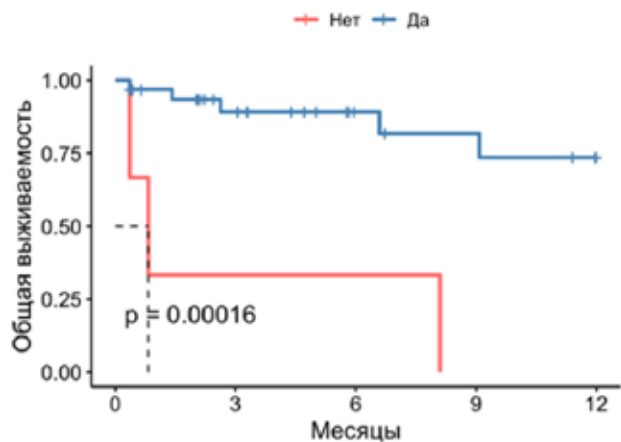
—	37	23	13	10	7
—	37	22	11	10	6

Рис. 2. Общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (БПВ)



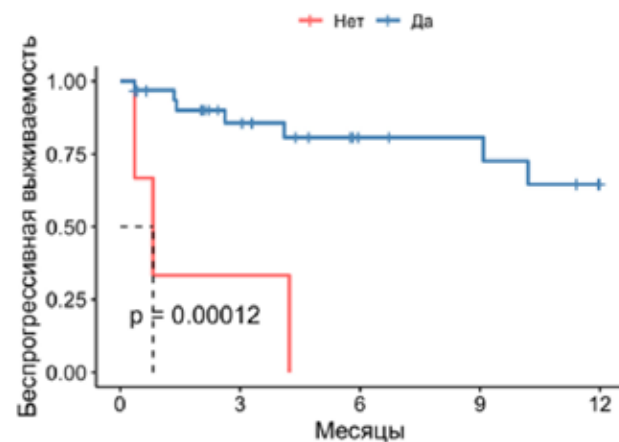
—	26	16	11	9	6
—	5	2	1	0	0

Рис. 3. Влияние поражения ЦНС на 1-годовую ОВ



—	3	1	1	0	0
—	32	21	12	10	7

Рис. 4. Влияние антиретровирусной терапии (АРВТ) на 1-годовую ОВ



—	3	1	0	0	0
—	32	20	11	10	6

Рис. 5. Влияние антиретровирусной терапии (АРВТ) на 1-годовую БПВ

Фактором, который значительно ухудшал ОВ являлось поражение ЦНС — 40% (95% ДИ 52–55%) с медианой ОВ 1,4 мес, против 66% (95% ДИ 35–85%) ($p=0,0064$) (рис. 3). Также, ОВ была значительно выше в группе пациентов, получавших АРВТ на момент начала ПХТ — 73,6% (95% ДИ 44–89%), в сравнении с группой пациентов, которые не получали АРВТ — 0% с медианой ОВ 0,8 мес ($p=0,00016$) (рис. 4).

Выживаемость без прогрессирования пациентов с ЛБ и ВИЧ в течение 12 мес составила 59% (95% ДИ 34–77%) (см. рис. 2). Пол ($p=0,97$), возраст ($p=0,54$), стадия заболевания ($p=0,3$), В-симптомы ($p=0,69$), ECOG-статус ($p=0,082$), экстранодальное поражение ($p=0,13$), количество

CD4⁺ ($p=0,12$), вариант терапии первой линии ($p=0,66$), поражение ЦНС ($p=0,055$) — значимо не влияли на БПВ. Однако применение АРВТ значимо улучшало 1-годовую БПВ — 64,5% (95% ДИ 36–83%), в сравнении с группой пациентов, где АРВТ не проводилась — 0% ($p=0,00012$) (рис. 5).

Обсуждение

Настоящее исследование является первым в РФ, где проведен анализ результатов ПХТ у пациентов с ЛБ на фоне ВИЧ. К преимуществам следует отнести «real-life» характер исследования, которое демонстрирует объективную карти-

ну лечения пациентов в рутинной клинической практике, однако ретроспективный характер исследования является важным недостатком, что подтверждается ограниченностью доступности данных для анализа и периода наблюдения за пациентами.

На основании изучения клинко-эпидемиологических характеристик ЛБ у пациентов с ВИЧ следует отметить, что ЛБ является второй по частоте встречаемости, диагностируется в молодом возрасте, преимущественно у мужчин, в распространенной стадии заболевания и с экстранодальным поражением, что соответствует международным данным [19]. У большинства больных определялась ВН ВИЧ, медиана уровня CD4⁺-лимфоцитов составила 192 кл/мкл, что также соответствует опубликованным данным [14].

Среди использованных протоколов ПХТ, для большинства пациентов применяли рекомендуемые интенсивные протоколы, однако более 10% пациентов получали терапию не соответствующую установленному диагнозу, что не может быть объяснено тяжестью состояния пациента в момент диагностики лимфомы, так как отягощенный соматический статус (ECOG 3) зарегистрирован только у одного больного. Вероятно, этот факт отражается на эффективности терапии, так ПО достигнут только у 39% пациентов, а ОВ и ВВП составляет 64 и 59% соответственно, что хуже, чем в опубликованных ранее исследованиях [21, 23, 24]. Также следует отметить, что поражение ЦНС и проведение химиотерапии без АРВТ являлись факторами неблагоприятного прогноза. Данные группы составили 16,1 и 8,6% соответственно, что также могло отразиться на неудовлетворительных результатах терапии.

Недостатком настоящего исследования является ретроспективный характер и продолжительный период включения пациентов с 2010 по 2022 г. За 12-летний период диагностика лимфом усовершенствовалась, изменилась классификация и внедрены генетические методы, подтверждающие диагноз ЛБ (FISH) [5, 35]. В исследуемой группе только 9 пациентам выполнялось FISH исследование, и t (8; 14) верифицирована лишь у 3 пациентов. Таким образом, мы можем предполагать, что отчасти в группу пациентов с ЛБ могли попасть пациенты с В-клеточными лимфомами высокой степени злокачественности с дополнительными хромосомными перестройками, в том числе «double-hit» и «triple-hit». Прогноз у этой категории пациентов значительно хуже, чем у пациентов с ЛБ, что, несомненно, может оказать влияние на результаты терапии, ОВ и ВВП [35]. Этот факт следует иметь в виду при интерпретации полученных результатов.

Одно из важнейших обстоятельств, которое влияет на результаты проведенного исследования — комплаентность пациентов, что отражается в коротком периоде наблюдения за больными — медиана 6 мес, и количестве проведенных курсов химиотерапии — медиана 4. Только половина пациентов из анализируемой группы получили более 4 курсов терапии, остальные — не завершили лечение по тем или иным причинам.

В результате проведенного исследования впервые проанализированы клинко-эпидемиологические характеристики ЛБ у пациентов с ВИЧ, проведен анализ лечения и получены данные о результатах терапии. Выявлены особенности этой группы больных и сложившейся клинической практики в РФ. Представленные данные демонстрируют актуальность проблемы ВИЧ-инфекции и лимфом, необходимость проведения проспективных многоцентровых исследований. Полученные результаты и выявленные недостатки позволят правильно спланировать многоцентровые проспективные исследования с целью улучшения результатов терапии пациентов с ЛБ на фоне ВИЧ-инфекции.

Заключение

ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией занимает второе место по частоте встречаемости после диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, диагностируется в молодом возрасте, чаще у мужчин, в распространенной стадии заболевания и с экстранодальным поражением, включая поражение ЦНС. Результаты терапии ЛБ у ВИЧ-инфицированных пациентов оказались хуже ранее опубликованных и ожидаемых показателей. Полученный результат, вероятно, связан как с особенностями исследования, такими как ретроспективный характер и длительный период включения пациентов, так и с особенностями больных и сложившейся практики: недостаточно интенсивные протоколы химиотерапии, применяемые у части пациентов, с одной стороны, и низкая приверженность пациентов с ВИЧ-инфекцией к лечению, с другой стороны.

Для улучшения результатов терапии и прогноза необходимы проспективные многоцентровые исследования по лечению ЛБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Вклад авторов:

Попова М.О., Чекалов А.М., Лепик К.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Цыганков И.В., Демченкова М.В., Григорьева М.В., Успенская О.С., Ружинская О.С., Потапенко В.Г., Медведева Н.В., Зюзгин И.С., Капла-

нов К.Д., Ксензова Т.И., Леванов А.Н., Самойлова О.С., Гусак А.А., Байков В.В., Михайлова Н.Б. — предоставление данных для анализа;

Попова М.О., Чекалов А.М., Волков Н.П., Рогачева Ю.А., Цыганков И.В., Бейнарович А.В., Гусак А.А., Лепик К.В., Байков В.В., Михайлова Н.Б., Кулагин А.Д. — анализ и интерпретация полученных данных;

Попова М.О., Демченкова М.В., Успенская О.С., Медведева Н.В., Зюзгин И.С., Михайлова Н.Б., Байков В.В., Кулагин А.Д. — окончательное одобрение рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности

Сотрудникам центров-участников Российской программы по изучению лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, принимающих участие в лечении и уходе за пациентами.

ЛИТЕРАТУРА

- Jacobson C, LaCasce A. How I treat Burkitt lymphoma in adults // *Blood*. 2014;124(19):2913–20. doi:10.1182/blood-2014-06-538504
- Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma // *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e594–e600. doi:10.1016/S2352-3026(20)30126-5
- Dunleavy K, Little RF, Wilson WH. Update on Burkitt Lymphoma // *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(6):1333–1343. doi:10.1016/j.hoc.2016.07.009
- Meister A, Hentrich M, Wyen C, Hübel K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient // *Eur J Haematol*. 2018;101(1):119–126. doi:10.1111/ejh.13082
- 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
- Bellan C, Lazzi S, Hummel M, Palumbo N et al. Immunoglobulin gene analysis reveals 2 distinct cells of origin for EBV-positive and EBV-negative Burkitt lymphomas // *Blood* 2005;106:1031–6.
- Abate F, Ambrosio MR, Mundo L et al. Distinct viral and mutational spectrum of Endemic Burkitt Lymphoma // *PLoS Pathog*. 2015;11:e1005158.
- Kaymaz Y, Oduor CI, Yu H et al. Comprehensive transcriptome and mutational profiling of Endemic Burkitt Lymphoma Reveals EBV Type-Specific Differences // *Mol Cancer Res*. 2017;15:563–76.
- Grande BM, Gerhard DS, Jiang A et al. Genome-wide discovery of somatic coding and noncoding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma // *Blood* 2019;133:1313–24.
- Richter J, John K, Staiger AM et al. Epstein-Barr virus status of sporadic Burkitt lymphoma is associated with patient age and mutational features // *Br J Haematol*. 2022;196:681–9.
- Leoncini L. Epstein-Barr virus positivity as a defining pathogenetic feature of Burkitt lymphoma subtypes // *Br J Haematol*. 2022;196:468–70.
- Allday MJ. How does Epstein-Barr virus (EBV) complement the activation of Myc in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma? // *Semin Cancer Biol*. 2009;19:366–76.
- Fitzsimmons L, Boyce AJ, Wei W et al. Coordinated repression of BIM and PUMA by Epstein-Barr virus latent genes maintains the survival of Burkitt lymphoma cells // *Cell Death Differ*. 2018;25:241–54.
- Noy A. Controversies in the treatment of Burkitt lymphoma in AIDS // *Curr Opin Oncol*. 2010;22(5):443–8. doi:10.1097/CCO.0b013e32833d7dbe
- Hernández-Ramírez RU, Qin L, Lin H et al. Association of immunosuppression and HIV viraemia with non-Hodgkin lymphoma risk overall and by subtype in people living with HIV in Canada and the USA: a multicenter cohort study // *Lancet HIV*. 2019;6(4):e240–e249. doi:10.1016/S2352-3018(18)30360-6
- Biggar RJ, Chaturvedi AK, Goedert JJ et al. AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS // *J Natl Cancer Instr*. 2007;99(12):962–72. doi:10.1093/jnci/djm010
- Han X, Jemal A, Hulland E et al. HIV Infection and Survival of Lymphoma Patients in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(3):303–311. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0595
- Linke-Serinsöz E, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology viewpoint // *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(4):352–363. doi:10.1053/j.semdp.2017.04.003
- Spina M, Tirelli U, Zagonel V et al. Burkitt's lymphoma in adults with and without human immunodeficiency virus infection: a single-institution clinicopathologic study of 75 patients // *Cancer*. 1998;82(4):766–74.
- Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline B-Cell Lymphomas Version 5.2022 — July 12, 2022 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. All rights reserved. Accessed [October 7, 2022]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.
- Noy A, Lee JY, Cesarman E et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma // *Blood*. 2015;126(2):160–6. doi:10.1182/blood-2015-01-623900
- Cortes J, Thomas D, Rios A et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia // *Cancer*. 2002;94(5):1492–9. doi:10.1002/cncr.10365
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS et al. Multi-center Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma // *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2519–2529. doi:10.1200/JCO.20.00303

24. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma // *N Engl J Med*. 2013;369(20):1915–25. doi:10.1056/NEJMoa1308392
25. Antinori A, Cingolani A, Alba L et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy // *AIDS*. 2001;15(12):1483–91. doi:10.1097/00002030-200108170-00005
26. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Cancer in People with HIV Version 1.2022 — February 3, 2022 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. All rights reserved. Accessed [October 7, 2022]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.
27. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // *Lancet*. 2016;387(10036):2402–11. doi:10.1016/S0140-6736(15)01317-3
28. 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. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158774-14> [Baryakh EA, Tyurina NG, Vorobyov VI et al. Therapy for Burkitt's lymphoma according to the BL-M-04 protocol: 12-year experience // *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(7):4–14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158774-14>
29. Пивник А.В., Пархоменко Ю.Г., Криволапов Ю.А. и др. Соматические проблемы ВИЧ-медицины: СПИД-ассоциированные лимфомы // *Онкогематология*. 2007;3:27–37 [Pivnik AV, Parhomenko Y, Krivolapov YA et al. Somatic problems of HIV-medicine: AIDS-related lymphomas // *Oncohematology*. 2007;3:27–37 (In Russ.)].
30. Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial // *Blood*. 2016;128(8):1050–1058.
31. Popova MO, Rogacheva YA, Nekrasova AV et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of a single center (CIC725) matched case-control study // *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2017;6(4). doi:10.18620/ctt-1866-8836-2017-6-4-42-51
32. Barta SK, Xue X, Wang D et al. A new prognostic score for AIDS-related lymphomas in the rituximab-era // *Haematologica*. 2014;99(11):1731–7. doi:10.3324/haematol.2014.111112
33. Van Heertum RL, Scarimbolo R, Wolodzko JG et al. Lugano 2014 Criteria for assessing FDG-PET/CT in lymphoma: an operational approach for clinical trials // *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1719–1728. doi:10.2147/DDDT.S136988
34. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics // *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452–458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>
35. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // *Blood*. 2016;127(20):2375–90. doi:10.1182/blood-2016-01-643569

M.O. Popova¹, A.M. Chekalov¹, I.V. Tsygankov¹,
Yu.A. Rogacheva¹, M.V. Demchenkova²,
M.V. Grigoryeva², O.S. Uspenskaya³,
O.S. Ruzhinskaya³, V.G. Potapenko⁴,
N.V. Medvedeva⁴, I.S. Zyuzgin⁵, K.D. Kaplanov⁶,
T.I. Ksenzova⁷, A.N. Levanov⁸, O.S. Samoylova⁹,
N.P. Volkov¹, A.V. Beynarovich¹, A.A. Gusak¹,
K.V. Lepik¹, N.B. Mikhaylova¹, V.V. Baykov¹,
A.D. Kulagin¹

Burkitt lymphoma in patients with HIV infection: results of a Russian multicenter study

- ¹ Raisa Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia
- ² Irkutsk Regional Cancer Center, Irkutsk, Russia
- ³ Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia
- ⁴ Saint Petersburg City Clinical Hospital № 31, St. Petersburg, Russia
- ⁵ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia
- ⁶ Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russia; S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia
- ⁷ Regional Clinical Hospital № 1, Tyumen, Russia
- ⁸ Clinic of Occupational Pathology and Hematology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia
- ⁹ N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Introduction. Burkitt lymphoma (BL) is a highly aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and it accounts for up to 40% of lymphomas in patients with HIV. The widespread application of antiretroviral therapy (ART) has contributed to improving outcomes of antitumor chemotherapy (CT) for HIV-associated lymphomas, including BL. Several publications in Russia are dedicated to therapy for BL, however, there are no publications on BL in HIV-infected patients.

Aim: to study the clinical and epidemiological characteristics and to give an assessment to outcomes of BL treatment in HIV-infected patients in the Russian Federation. **Materials and methods.** The study included 37 HIV-positive patients treated for Burkitt lymphoma in 10 centers of the Russian Federation from 2010 to 2021.

Results. BL in HIV-infected patients was diagnosed at a young age (median 37 years, range 21–58 years), more often in men (75,7%), in the advanced stage (Ann Arbor stage IV — 64,7%) and with extranodal lesions (73,5%), including the central nervous system (CNS) involvement (16,1%). Main therapy protocols: EPOCH-like courses (54,1%), block schemes (32,4%). In 76% of patients, antitumor CT included rituximab, and in 91.4% it went together with ART.

The median number of therapy courses was 4 (1–8). Overall survival (OS) at 1 year was 64% (95% CI 38–82%), progression-free survival (PFS) was 59% (95% CI 34–77%). CNS involvement (p=0.0064) and conducting antitumor chemotherapy without ART was a factor worsening OS (p=0.00016) and PFS (p=0.00012).

Conclusion. Prospective multicenter studies on BL treatment in HIV-infected patients are needed for improving therapy outcomes and prognosis.

Key words: Burkitt lymphoma, HIV infection, Russian multicenter study, overall survival, CNS involvement, ART

Поступила в редакцию 12.10.2022 г.
Получена после доработки 09.11.2022 г.

Сведения об авторах

Попова Марина Олеговна, канд. мед. наук, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии Факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0001-8536-5495, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, marina.popova.spb@gmail.com

Чекалов Андрей Михайлович, врач-гематолог онкологического отделения № 2 (химиотерапии и ТКМ) клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии Факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-4923-6773, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, a.m.chekalov@gmail.com,

Цыганков Иван Владимирович, врач-онколог онкологического отделения № 2 (химиотерапии и ТКМ) клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0003-3257-2428, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, loc9999@mail.ru

Рогачева Юлия Александровна, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0001-8270-4535, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, juli_rogacheva@mail.ru,

Демченкова Марина Викторовна, зав. химиотерапевтическим отделением № 4 — противоопухолевой лекарственной терапии с блоком трансплантации костного мозга, ГБУЗ Областной онкологический диспансер, ORCID:0000-0001-6606-1154, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Российская Федерация, mdemchenkova@yandex.ru

Григорьева Мария Владимировна, врач-химиотерапевт химиотерапевтического отделения № 4 — противоопухолевой лекарственной терапии с блоком трансплантации костного мозга, ГБУЗ Областной онкологический диспансер, ORCID:0000-0002-7396-2038, 664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Российская Федерация, marfa1994@mail.ru,

Успенская Ольга Семеновна, канд. мед. наук, заведующая онкогематологическим отделением № 2, ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, ORCID:0000-0003-4843-2067, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45 к. 2, литер А, Российская Федерация, o.uspenskaya@mail.ru

Ружинская Ольга Сергеевна, врач-гематолог онкогематологического отделения № 2 (с применением высокодозной химиотерапии), ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, ORCID:0000-0002-1092-8174, 194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45 к. 2, литер А, Российская Федерация, ruzhinskaya@mail.ru

Потапенко Всеволод Геннадьевич, канд. мед. наук, врач-гематолог отделения химиотерапии для онкологических и гематологических больных, СПб ГБУЗ Городская клиническая больница № 31, ORCID:0000-0003-2985-0503, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, potapenko.vsevolod@mail.ru

Медведева Надежда Вадимовна, канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части, СПб ГБУЗ Городская клиническая больница № 31, ORCID:0000-0002-4350-4204, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, medv-05@mail.ru

Зюзгин Илья Сергеевич, канд. мед. наук, зав. отделением гематологии и трансплантации костного мозга, «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ORCID:0000-0001-9597-4593, 197758, Ленинградская ул., 68, Санкт-Петербург, iIya.zyuzgin@gmail.com

Капланов Камилль Даниялович, канд. мед. наук, заведующий отделением гематологии, ГБУЗ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 78, Российская Федерация; заведующий гематологическим отделением № 11, ГБУ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», ORCID:0000-0001-6574-0518, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, kamil.kaplanov75@gmail.com

Ксензова Татьяна Ильинична, канд. мед. наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии, ГБУЗ Областная клиническая больница № 1, ORCID:0000-0003-3017-6632, 625023, г. Тюмень, ул. Котовского, 55, Российская Федерация, Ksenzova@tokb.ru

Леванов Александр Николаевич, врач-гематолог, Клиника профпатологии и гематологи, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, ORCID:0000-0003-4742-0881, 410000, г. Саратов, ул. 53 Стрелковой Дивизии, 6/9, Российская Федерация, lewanowan@mail.ru

Самойлова Ольга Сергеевна, канд. мед. наук, врач-гематолог отделения гематологии, Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, ORCID:0000-0002-6026-6009, г. Нижний Новгород, samoilova_home@mail.ru

Волков Никита Павлович, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0001-6161-1444, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, zas-nikita@yandex.ru

Бейнарович Анастасия Викторовна, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга для взрослых, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-2952-513X, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, beynarovichna@gmail.com

Гусак Артем Александрович, патоморфолог лаборатории патоморфологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-4275-3911, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, artemgusak@yandex.ru

Лепик Кирилл Викторович, канд. мед. наук, руководитель онкологического отделения No2 (химиотерапии и ТКМ) НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-4056-050X, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, lepikkv@gmail.com

Михайлова Наталия Борисовна, канд. мед. наук, руководитель отдела клинической онкологии клиники НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии Факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-8153-8122, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, bmt.lymphoma@gmail.com

Байков Вадим Валентинович, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии, зав. лабораторией патоморфологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-9191-5091, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, (Санкт-Петербург, Россия), baikov02@mail.ru

Кулагин Александр Дмитриевич, д-р мед. наук, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии Факультета послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, ORCID:0000-0002-9589-4136, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, kulagingem@rambler.ru

Marina Popova, MD, PhD, hematologist of the Department of Bone-Marrow Transplantation for Adults, Associate Professor, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0001-8536-5495, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, marina.popova.spb@gmail.com

Andrey Chekalov, MD, hematologist of the Oncological Department № 2 (Chemotherapy and BMT), R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, PhD Student of the B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Postgraduate Education Department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-4923-6773, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, a.m.chekalov@gmail.com

Ivan Tsygankov, MD, oncologist of the Oncological Department № 2 (Chemotherapy and BMT), R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0003-3257-2428, 6–8 L'va Tolstogo St., 197022, St. Petersburg, Russia, loc9999@mail.ru

Yuliya Rogacheva, MD, hematologist of the Department of Bone-Marrow Transplantation for Adults, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, PhD Student of the B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Postgraduate Education Department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0001-8270-4535, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, juli_rogacheva@mail.ru

Marina Demchenkova, MD, Head of Chemotherapeutic Department № 4 — Antitumor Drug Therapy with Bone-Marrow Transplantation Unit, Irkutsk Regional Cancer Center, ORCID:0000-0001-6606-1154, 32 Frunze str., Irkutsk, 664035, Russia, mdemchenkova@yandex.ru

Maria Grigoreva, MD, oncologist of Chemotherapeutic Department № 4 — Antitumor Drug Therapy with Bone Marrow Transplantation Unit, Irkutsk Regional Cancer Center, ORCID:0000-0002-7396-2038, 32 Frunze str., Irkutsk, 664035, Russia, marfa1994@mail.ru

Olga Uspenskaya, MD, PhD, Head of Oncohematology Department № 2, Leningrad Regional Clinical Hospital, ORCID:0000-0003-4843-2067, 45 Lunacharskogo Ave., kbldg.2, letter A, Saint Petersburg, 194291, Russia, o.uspensskaya@mail.ru

Olga Ruzhinskaya, hematologist of Oncohematology Department № 2, Leningrad Regional Clinical Hospital, ORCID:0000-0002-1092-8174, 45 Lunacharskogo Ave., kbldg.2, letter A, St. Petersburg, 194291, Russia, ruzhinskaya@mail.ru

Vsevolod Potapenko, MD, PhD, hematologist of the Department of Chemotherapy for Cancer and Hematology Patients, City Clinical Hospital № 31, ORCID:0000-0003-2985-0503, 3 Dynamo Ave., St. Petersburg, 197110, Russia, potapenko.vsevolod@mail.ru, ORCID:0000-0003-2985-0503

Nadezhda Medvedeva, MD, PhD, Deputy Chief Medical Officer for Medical Affairs, City Clinical Hospital № 31, ORCID:0000-0002-4350-4204, 3 Dynamo Ave., St. Petersburg, 197110, Russia, medv-05@mail.ru

Ilya Zyuzgin, MD, PhD, Head of the Department of Hematology and Bone-Marrow Transplantation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, ORCID:0000-0001-9597-4593, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia, ilya.zyuzgin@gmail.com

Kamil Kaplanov, MD, PhD, Head of the Hematology Department, Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, 400138, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russia, Head of the Hematology Department № 11, S.P. Botkin City Clinical Hospital, ORCID:0000-0001-6574-0518, 5 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia kamil.kaplanov75@gmail.com

Tatiana Ksenzova, MD, PhD, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy, Regional Clinical Hospital № 1, ORCID:0000-0003-3017-6632, 55 Kotovskogo str., Tyumen, 625023, Russia, Ksenzova@tokb.ru

Alexander Levanov, MD, hematologist, Clinic of Occupational Pathology and Hematology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID:0000-0003-4742-0881, 6/9 53 Strelkovoy Divizii str., Saratov, 410000, Russia, lewanowan@mail.ru

Olga Samoilova, MD, PhD, hematologist of the Hematology Department, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, ORCID:0000-0002-6026-6009, 190 Rodionova str., Nizhny Novgorod, 603126, Russia, samoilova_home@mail.ru

Nikita Volkov, MD, hematologist of the Department of Bone-Marrow Transplantation for Adults, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0001-6161-1444, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, zac-nikita@yandex.ru

Anastasya Beynarovich, MD, hematologist of the Department of Bone-Marrow Transplantation for Adults, RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Postgraduate Student of the B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Postgraduate Education Department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-2952-513X, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, beynarovichn@gmail.com

Artem Gusak, MD, pathologist of the Laboratory of Pathomorphology of R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-4275-3911, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, artemgusak@yandex.ru

Kirill Lepik, MD, PhD, Head of the Oncological Department № 2 (Chemotherapy and BMT), R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-4056-050X, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg, 197022, Russia, lepikkv@gmail.com

Nataliya Mikhailova, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Oncology of R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Postgraduate Education Department, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-8153-8122, 6–8 L'va Tolstogo St., 197022, St. Petersburg, Russia, bmt.lymphoma@gmail.com

Vadim Baykov, MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Laboratory of Pathomorphology, RM Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-9191-5091, 6–8 L'va Tolstogo Str., 197022, St. Petersburg, Russia, baikov02@mail.ru

Alexander Kulagin, MD, PhD, DSc, Head of the B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusiology, Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Postgraduate Education Department, Director of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, ORCID:0000-0002-9589-4136, 6–8 L'va Tolstogo St., 197022, St. Petersburg, Russia, kulagingem@rambler.ru