

UO'K:616.155.392-053.2/5

**“BOLALAR VA O'SMIRLARDA BERKITT LIMFOMASI: GENOM
MARKERLARIGA ASOSLANGAN SHAXSIYLASHTIRILGAN DAVOLASH
YONDASHUVI”**

Rustamova X.M.¹, Sobirjonov I.I.².

Bolalar onkologiya, gematologiya va immunologiya markazi ¹
Respublika ixtisoslashtirilgan Onkologiya va
Radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi ²

ANNOTATSIYA

Berkitt limfomasi — bolalar va o'smirlar orasida uchraydigan eng agressiv B-hujayrali non-Xodjkin limfomalaridan biri bo'lib, o'ta yuqori proliferatsiya darajasi va o'smaning tez progres-siyasi bilan tavsiflanadi. Kasallik patogenezida MYC genining xromosomal translokatsiyalari asosiy rol o'ynaydi, ayrim holatlarda TP53 mutatsiyalari va BCL2/BCL6 koekspressiyasi bilan kechuvchi double-hit/triple-hit fenotiplari uchrab, davolashga rezistentlik va noqulay prognoz bilan bog'liq bo'ladi.

So'nggi yillarda zamonaviy qisqa siklli polikimyoterapiya protokollari va anti-CD20 immunoterapiya qo'llanilishi natijasida remissiya ko'rsatkichlari sezilarli yaxshilangani kuzatilmoqda. Shu bilan birga, markaziy asab tizimi zararlanishi, katta o'sma massasi, yuqori LDG darajasi va molekulyar yuqori xavf markerlari mavjud bemorlarda natijalar hanuz qoniqarli emas.

Mazkur maqolada Berkitt limfomasining epidemiologiyasi, molekulyar xususiyatlari, klinik kechishi, diagnostika tamoyillari hamda shaxsiylashtirilgan yondashuv asosida davolash strategiyalari yoritilgan. Molekulyar markerlarga asoslangan xavf stratifikatsiyasi va minimal qoldiq kasallik (MRD) monitoringining klinik ahamiyati ta'kidlanadi. Tadqiqot klinik kuzatuvlar, molekulyar diagnostika natijalari va zamonaviy adabiyot tahliliga asoslangan.

Kalit soʻzlar: Berkitt limfomasi, bolalar, MYC, TP53, DHL/THL, immunoterapiya, MRD, shaxsiylashtirilgan davolash.

KIRISH

Berkitt limfomasi pediatrik populyatsiyada non-Xodjkin limfomalar ichida eng tez oʻsuvchi oʻsma boʻlib, klinik kechishi keskin boshlanish, qisqa muddat ichida katta oʻsma massasining shakllanishi hamda metabolik asoratlarning tez rivojlanishi bilan tavsiflanadi. Kasallik koʻpincha qorin boʻshligʻi, orofaringeal soha, markaziy asab tizimi va suyak iligi zararlanishi bilan namoyon boʻladi. Bemorlarning sezilarli qismida oʻsma lizisi sindromi (TLS) erta bosqichdayoq aniqlanadi, bu esa shoshilinch tashxis va intensiv qoʻllab-quvvatlovchi terapiyani talab qiladi.

Patogenezda MYC genining immunoglobulin lokusiga translokatsiya qilinishi oqibatida hujayra proliferatsiyasi keskin kuchayadi. Shuningdek, ayrim bemorlarda TP53 mutatsiyalari, BCL2 yoki BCL6 koekspressiyasi aniqlanib, double-hit yoki triple-hit limfoma fenotipini shakllantiradi. Ushbu molekulyar oʻzgarishlar kasallikning yuqori agres-sivligi, davolashga chidamliligi va relaps xavfining ortishi bilan bogʻliq. Endemik shaklda EBV infeksiyasi patogenezda muhim rol oʻynaydi, sporadik shakllarda esa ushbu bogʻliqlik pastroq darajada kuzatiladi.

Soʻnggi yillarda bolalarda Berkitt limfomasini davolashda qisqa siklli intensiv kimyoterapevtik rejimlar (BFM, COG, LMB) va rituksimab kabi maqsadli immunoterapiya vositalarining qoʻllanilishi 5 yillik omon qolish darajasini 85–95% gacha oshirdi. Biroq markaziy asab tizimi zararlanishi, keng tarqalgan oʻsma jarayoni, yuqori LDG darajasi va molekulyar yuqori xavf markerlariga ega bemorlarda natijalar hanuz qoniqarli emas.

Shu bois, Berkitt limfomasida molekulyar-genetik markerlar asosida xavfni stratifikatsiya qilish va shaxsiylashtirilgan davolash yondashuvlarini joriy etish zamonaviy pediatrik onkologiyaning dolzarb yoʻnalishlaridan biri hisoblanadi. Minimal qoldiq kasallik (MRD) monitoringi, genetik mutatsiyalarni aniqlash, immunoterapiya va hujayra terapiyasi (jumladan CAR-T) istiqbolli strategiyalar sirasiga kiradi.

1-Jadval.

Berkitt limfomasi molekulyar markerlari va ularning klinik ahamiyati quyida keltirilgan:

Genetik marker	Klinik ahamiyati
MYC-translokatsiyasi	O'sma hujayralarining juda tez proliferatsiyasiga olib keluvchi asosiy drayver
TP53-mutatsiyalari	Kimyoterapiyaga rezistentlik va past omon qolish darajalari bilan bog'liq
DHL/THL fenotipi (MYC + BCL2/BCL6)	Juda agressiv kechish,qaytalanish xavfi yuqori, noqulay prognoz
EBV-assotsiatsiya	Ayniqsa endemik variantda uchraydi;terapiyaga javob xususiyatiga ta'sir qiladi
Ki-67 > 95%	Juda yuqori proliferatsiya ko'rsatkichidir;

Bu markerlarni ajratish yuqori xavf guruxlariga ajratish imkonini beradi

EPIDEMIOLOGIYA

Berkitt limfomasi (BL) bolalar orasida uchraydigan barcha non-Xodjkin limfomalarining taxminan 30–50% tashkil etib, pediatrik onkologiyada eng keng tarqalgan yuqori malignan limfomalardan biridir. Kasallikning uchrash chastotasi geografik hududlarga qarab sezilarli farqlanadi, bu holat immunologik va infeksiyon omillar ta'siri bilan bog'liq.

BL uchta asosiy klinik-epidemiologik variantga bo'linadi:

1. Endemik variant

- Asosan Markaziy va Sharqiy Afrika davlatlarida uchraydi
- Bolalar o‘smalarining 50% gacha qismini tashkil qiladi
- Epstein–Barr virusi (EBV) bilan yuqori darajada bog‘liq: $\approx 95\%$
- Ko‘pincha yuz-jag‘ suyaklari va orbital to‘qimalar zararlanishi bilan kechadi

2. Sporadik variant

- Yevropa, Osiyo, AQSHda keng tarqalgan
- Bolalar NXLLarining 30–40% qismini tashkil qiladi
- EBV bilan bog‘liqligi past: 10–20%
- Asosan qorin bo‘shlig‘idagi o‘sma jarayoni bilan namoyon bo‘ladi.

3. Immunodefitsit bilan bog‘liq variant

- Tug‘ma immunodefitsitlar yoki OIV-infeksiya fonida rivojlanadi
- OIV bilan bog‘liq o‘smalarning taxminan 20%ini tashkil qiladi.

Yosh va jins bo‘yicha xususiyatlar

Kasallik asosan o‘g‘il bolalarda uchraydi:

- Jinsiy nisbat: 3:1 (o‘g‘il:qiz)

Yosh bo‘yicha maksimal uchrash davri:

- 5–14 yosh

Markaziy Osiyo, shu jumladan O‘zbekiston bo‘yicha aniq epidemiologik ma‘lumotlar cheklangan, ammo milliy markazlar kuzatuvlariga ko‘ra, BL bolalar non-Xodjkin limfomalari tarkibida 25–35% gacha uchraydi.

2-jadval.

Xududlar bo‘yicha kasallanish darajasi.

Hudud	Kasallanish ko‘rsatkichi(1 million bolaga nisbatan)

Afrika	5–10
Yevropa	2–3
AQSH	3–4
Osiya(shu jumladan Markaziy Osiyo)	2–3

Yaxshilangan diagnostika va immunofenotiplash va molekulyar tadqiqot usullarining mavjudligi tufayli LB ni aniqlashda o‘shirish kuzatildi.

PATOGENEZ VA MOLEKULAR MEKANIZMLAR

Berkitt limfomasi (BL) — germinal markaz kelib chiqishiga ega bo‘lgan o‘ta agressiv B-hujayrali o‘smas bo‘lib, patogenezinin asosida MYC onkogeni faollashuvi turadi. Ushbu jarayon xromosomal translokatsiya, antigen stimulyatsiyasi, apoptoz buzilishi va virus-induktsiya qilingan proliferatsiya kabi omillar bilan bog‘liq

Patogeneznin asosiy molekulyar mexanizmlari:

1. MYC onkogenin xromosomal translokatsiyalari

- Eng ko‘p uchrashi: t(8;14)(q24;q32)
- Kamroq: t(2;8)(p12;q24) yoki t(8;22)(q24;q11)

Natijada:

- MYC immunoglobulin promouteri nazorati ostiga o‘tadi
- hujayra tsikli genlari haddan ortiq faollashadi
- cheksiz B-hujayra proliferatsiyasi yuzaga keladi

2. Apoptoz nazoratining buzilishi

- Hujayralarning tabiiy o‘lim mexanizmi susayadi:
- TP53 mutatsiyalari
- davolashga rezistentlik
- noqulay prognoz
- BCL2 yoki BCL6 koekspressiyasi
- Double-hit / Triple-hit fenotip tez qaytalash xavfi

BL uchun BCL2 ekspressiyasi odatiy emas, va u aniqlansa double-hit fenotip ehtimoli yuqori bo‘ladi. Bu holat klassik BL fenotipidan chetlanishni anglatadi va prognozni sezilarli ravishda og‘irlashtiradi.

3. Epstein–Barr virusi (EBV)ning roli

- LMP1, EBNA-1 faollashuvi MYC signal yo‘llarini qo‘shimcha faollashtiradi
- Immun nazoratni pasaytiradi O‘smaning yashirin rivojlanishi osonlashadi
- B-hujayralarning omon qolishini oshiradi Apoptozdan himoya

Endemik BLda EBV pozitivligi $\approx 95\%$

Sporadik BLda 10–20% da

EBV pozitiv holatlarda antivirus immunitetining buzilishi va o‘smaga immun javobning sustlashishi kuzatiladi.

4. Juda yuqori proliferatsiya ko‘rsatkichi

- Ki-67 indeksi $\approx 95–100\%$

Bu BLni boshqa limfomalardan ajratib turuvchi eng muhim morfologik belgi

5. Metabolik o‘ziga xosliklar

- Kuchli glikoliz va yuqori hujayra almashinuvi
- davolash boshida o‘sma lizisi sindromi xavfi juda yuqori

3-jadval.

Genetik xavf tabaqalanishi.

Xavf guruhi	Molekulyar belgilari	Xususiyatlari
Standart xavf	Faqat MYC - translokasiya	Terapiyaga yaxshi javobdir
Oraliq	MYC qo‘shimcha o‘zgarishlar +	Takrorlanish xavfini oshiradi

Yuqori	TP53 mutasiyasi, DHL / THL	Qarshilik, past omon qolish darajasi
--------	-------------------------------	---

KLINIK MANZARA VA DIAGNOSTIKA

Berkitt limfomasi (BL) o'tkir boshlanishi va o'smaning nihoyatda tez kengayishi bilan kechadi. Klinik namoyonlar o'smaning joylashuvi va tarqalganlik darajasiga bog'liq.

4-jadval.

O'simta jarayonining lokalizatsiyasi va klinik ko'rinishlari.

Lokalizasiya	Klinik xususiyatlar
Qorin bo'shlig'i (60-80%)	Qorin og'rig'i, ichak tutilishi, assit, o'simta massasi
Yuz-jag' sohasi	O'smaning jadal o'sishi, kosmetik deformatsiya, tishlarning zararlanishi.
Markaziy asab tizimi	Markaziy asab tizimining falaji, meningeal simptomlar
Suyak iligi	Leykemiya
Buyraklar, tuxumdonlar	Organlarning kattalashishi, ularning funksiyalarining buzilishi

Ko'p hollarda quyidagi B-simptomlar kuzatiladi:

- isitma
- tunda terlash
- vazn yo'qotish

Kasallikning yuqori proliferatsiyasi sabab:

o'sma lizisi sindromi xavfi juda yuqori — shoshilinch davolash talab etiladi.

DIAGNOSTIKA

Aniq tashxis qo'yish uchun morfologik, immunofenotipik va molekulyar tekshiruvlar majmui shart.

Majburiy diagnostik bosqichlar:

1. Biopsiya — gistologik tasdiqlash uchun oltin standart
2. Gistologiya — “yulduzli osmon” manzarasi xarakterli
3. Immunofenotiplash :

- CD19+, CD20+, CD10+, BCL6+

- Ki-67 \approx 100%

- BCL2 odatda manfiy

4. Sitogenetika / FISH:

- MYC translokatsiyasini aniqlash

5. Oqim sitometriyasi-suyak ko'migida zararlanish darajasini baholash.

6. Jarayonning tarqalganlik darajasini baholash:

— KT/MRT, PET-KT

— Lomber punktsiya — likvor tekshiruvi

Minimal qoldiq kasallik (MRD) baholash uchun oqim sitometriya yoki molekulyar testlar tavsiya etiladi.

Kasallik debyutida laborator ko'rsatkichlar

BL debyutida ko'pincha:

- Laktatdehidrogenaza (LDG) yuqori

- SOE tezlashgan

- Giperkaliyemiya, giperiurikemiya mumkin

DAVOLASH STRATEGIYALARI VA PROGNOZ

Berkitt limfomasi favqulodda davolashni talab qiluvchi o'ta agressiv o'sma bo'lib, asosiy maqsad — hujayra proliferatsiyasini imkon qadar tez to'xtatish va hayot uchun xavfli asoratlarni oldini olishdir.

Asosiy davolash komponentlari

1. Intensiv qisqa siklli polikimyoterapiya

Qo'llaniladigan asosiy protokollar:

- BFM (German-Austrian BFM Group)
- COG (Children's Oncology Group)
- LMB/GMALL

Kimyoterapiya tarkibi:

1. yuqori doza metotreksat
2. siklofosfamid
3. vinkristin
4. doksorubitsin/daunorubitsin
5. sitarabin

MNS profilaktikasi: metotreksat bilan intratekal terapiya ± sitarabin

2. Anti-CD20 immunoterapiya

- Rituksimab kimyoterapiya bilan kombinatsiyada remissiya darajasini oshiradi.

So'nggi tadqiqotlar rituksimab qo'shilishi bilan 5 yillik omon qolish 10–15% ga oshishini ko'rsatmoqda.

- Ayniqsa kech bosqichlar va disseminatsiyalangan jarayonlarda samarali

3. Qo'llab-quvvatlovchi terapiya — hayotni saqlab qolishda muhim

- o'sma lizisi sindromi profilaktikasi: kuchli gidratatsiya, rasburikaza yoki allopurinol
- infeksiyon asoratlarni nazorat qilish

SHAXSIYLASHTIRILGAN YONDASHUV

Genetik markerlar asosida xavf guruhlarga ajratish davolashni optimallashtirishga imkon beradi:

- standart va yuqori xavf guruhlariga ajratish
- yuqori xavfda terapiyani eskalatsiya qilish
- ijobiy prognozda ortiqcha toksiklikdan qochish

Istiqbolli strategiyalar:

- CAR-T terapiya (CD19/CD22)
- MYC signal yo'llari ingibitorlari
- MRD monitoringi — retsidivni erta aniqlash uchun
- TP53 mutatsiyalarida terapiyani individualizatsiya qilish

Prognoz ko'rsatkichlari:

Yaxshi prognoz omillari:

- lokalizatsiyalangan jarayon
- MNS zararlanishining yo'qligi
- o'sma massasining kichikligi
- TP53 yoki boshqa noqulay genetik mutatsiyalarning yo'qligi

Yashovchanlik ko'rsatkichi

Bemorlar guruhi	Umumiy yashovchanlik
Standart xavf	90–95%
Yuqori xavf	70–80%
Qaytalanish xavfi ortgan	< 40%

XULOSA

Berkitt limfomasi bolalar va o'smirlar orasida uchraydigan eng agressiv B-hujayrali non-Xodjkin limfomasidir. Kasallik juda tez o'sishi, markaziy asab tizimi zararlanishi va hayot uchun xavfli asoratlarning erta rivojlanishi bilan tavsiflanadi. So'nggi o'n yilliklarda intensiv qisqa siklli kimyoterapiya va anti-CD20

immunoterapiyaning joriy etilishi davolash samaradorligini sezilarli darajada oshirdi hamda ko'pchilik bemorlarda yuqori omon qolish darajalariga erishilmoqda.

Shunga qaramay, yuqori xavf mezonlariga ega bemorlar (MNS zararlanishi, katta o'sma massasi, TP53 mutatsiyalari, DHL/THL fenotipi) orasida natijalar hanuz qoniqarli emas va rezistentlik ehtimoli yuqoriligicha qolmoqda. Shu sababli molekulyar-genetik markerlarni chuqur o'rganish va ular asosida shaxsiylashtirilgan davolash strategiyalarini ishlab chiqish zamonaviy pediatrik onkologiyaning eng dolzarb yo'nalishlaridan biridir.

Kelajkdagi rivojlanish yo'nalishlari orasida CAR-T terapiya, MYC signal yo'llari ingibitorlari, minimal qoldiq kasallik monitoringi va genetik xavfga asoslangan terapiya individualizatsiyasi muhim ahamiyat kasb etadi. Genom texnologiyalarining klinik amaliyotga keng tatbiqi uzoq muddatli natijalarni yanada yaxshilashga xizmat qiladi. Kelajak yo'nalishlaridan biri — milliy pediatrik NHL reestri va molekulyar diagnostika dasturini yaratishdir. O'zbekistonda bolalar non-Xodjkin limfomalari bo'yicha milliy reestr va referens molekulyar laboratoriya tashkil etilishi zarur.

ADABIYOTLAR

1. Абдуллаев Ш.Х. и др. Клинические особенности лимфомы Беркитта у детей. Онкопедиатрия. 2021;8(1):22–30.
2. Магомедов М.Р. и др. Протоколы лечения неходжкинских лимфом у детей: современное состояние вопроса. Педиатрия. 2022;101(4):58–65.
3. Cairo M.S., et al. Burkitt lymphoma in children and adolescents: diagnosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):330–338.
4. Blum K.A., et al. Molecular subtypes in Burkitt lymphoma. Am J Hematol. 2021;96(7):875–885.
5. Brady G., et al. MYC pathway in Burkitt lymphoma. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20(9):540–553.
6. Richter J., et al. Genetics of pediatric Burkitt lymphoma. Blood. 2022;139(14):2103–2117.

7. Moormann A.M. Burkitt lymphoma and EBV infection. *Curr Opin Hematol.* 2021;28(4):253–260.
8. O'Connor O.A., et al. Novel therapies for high-risk Burkitt lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(1):1–10.
9. Thomas D.A., et al. CNS involvement in pediatric BL. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1328–1338.
10. Biondi A., et al. Minimal residual disease in pediatric lymphomas. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):e113–e121.
11. Lee S.-H., et al. CAR-T therapy in B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res.* 2022;28(11):2278–2290.
12. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC; 2022.
13. Nagi C.S., et al. Prognostic impact of TP53 mutation in BL. *Blood Adv.* 2021;5(5):1686–1694.
14. Gross T.G., et al. Outcome predictors in pediatric BL. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(10):e28499.
15. Moeller J.J., et al. Imaging in pediatric BL. *Radiology.* 2021;301(3):580–589.
16. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2020;88:102061.
17. Sullivan J., et al. TLS in aggressive pediatric malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(2):95–101.
18. Pan J., et al. Burkitt lymphoma treatment results in Asia. *J Hematol Oncol.* 2021;14:112.
19. BFM Group Guidelines for NHL in Children. 2021.
20. Children's Oncology Group (COG) protocols for BL. 2022.