

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 09.11.2023
Принята к печати 16.01.2024



EDN: EUBQJS

Контактная информация:

Волчков Егор Васильевич,
врач-гематолог отдела исследования
лимфом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: volchcov.egor@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-56-62

Прогностическое значение статуса гена *TP53* у детей с лимфомой Беркитта на протоколе В-НХЛ-2010М

Е.В. Волчков^{1,2}, Ю.Г. Аbugова¹, К.Р. Бреннинг¹, Д.С. Абрамов¹, В.В. Фоминых¹, М.А. Сенченко¹, Л.Х. Чугаева¹, Ю.В. Ольшанская¹, Г.А. Новичкова¹, Н.В. Мякова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Научно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва

Лимфома Беркитта (ЛБ) – один из наиболее частых типов неходжкинских лимфом детского возраста. При применении современных риск-адаптированных протоколов удается добиться показателей выживаемости 85–90%, однако в случае рефрактерного течения заболевания или рецидива прогноз остается неблагоприятным. До настоящего времени в стандартных протоколах система стратификации пациентов на группы риска основывалась в основном на стадии заболевания, распространенности опухолевого процесса и уровне лактатдегидрогеназы. Мутации в гене *TP53* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом при многих новообразованиях, а в последнее время появились сообщения, что статус *TP53* может иметь прогностическое значение при ЛБ у детей. Мы проанализировали результаты лечения пациентов, получавших терапию по протоколу В-НХЛ-2010М, в зависимости от статуса гена *TP53*. Анализ показал, что показатели 5-летней бессобытийной и общей выживаемости пациентов с мутацией в гене *TP53* составили 45,3% и 47,1% соответственно, а в группе без мутаций – 97,9% и 97,9% соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, статус гена *TP53* является важным прогностическим маркером у педиатрических пациентов с ЛБ и должен учитываться в будущих протоколах. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, лимфома Беркитта, дети, *TP53*, В-НХЛ-2010М

Волчков Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024; 23 (1): 56–62.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-56-62

The prognostic value of *TP53* mutational status in children with Burkitt lymphoma treated according to the B-NHL-2010M protocol

E.V. Volchkov^{1,2}, Yu.G. Abugova¹, K.R. Brenning¹, D.S. Abramov¹, V.V. Fominykh¹, M.A. Senchenko¹, L.Kh. Chugaeva¹, Yu.V. Olshanskaya¹, G.A. Novichkova¹, N.V. Myakova¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Research Institute of Molecular and Cellular Medicine of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Burkitt lymphoma (BL) is one of the most common types of non-Hodgkin lymphoma in children. The application of modern risk-adapted treatment regimens has resulted in 85–90% survival rates in affected patients; however, prognosis still remains poor in case of relapsed/refractory disease. In standard protocols, patients were stratified into risk groups based primarily on disease stage and extent and lactate dehydrogenase levels. Mutations in the *TP53* gene are associated with a poor prognosis in many tumors, and lately there have been reports that *TP53* status may have prognostic value in pediatric BL. We analyzed therapy outcomes in patients treated in accordance with the B-NHL-2010M protocol according to their *TP53* mutational status. We discovered that the 5-year event-free and overall survival rates in the patients with *TP53* mutations were 45.3% and 47.1% respectively, versus 97.9% and 97.9% in those without *TP53* mutations ($p < 0.001$). Hence, *TP53* mutational status is an important prognostic marker in pediatric patients with BL and should be utilized in future protocols. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Key words: non-Hodgkin lymphomas, Burkitt lymphoma, children, *TP53*, B-NHL-2010M

Volchkov E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024; 23 (1): 56–62.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-56-62

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения от 2022 г., лимфому Беркитта (ЛБ) определяют как агрессивную зрелоклеточную В-клеточную опухоль, состоящую из клеток среднего размера с герминальным В-клеточным фенотипом и реаранжировкой *IG::MYC* [1]. Данная опухоль является наиболее частой из В-клеточных неходжкинских лимфом (В-НХЛ) у детей [2] и высокочувствительной к химиотерапии. Так, в развитых странах показатели выживаемости у

пациентов с продвинутыми стадиями при проведении коротких интенсивных курсов терапии достигают 85% [3, 4], однако рецидивы и рефрактерное течение заболевания плохо поддаются лечению [4, 5]. В настоящее время уже оправдана необходимость в снижении интенсивности лечения для предотвращения токсических осложнений у детей с хорошим прогнозом, в то же время важно оптимально адаптировать терапию у пациентов с высоким риском рецидива. Учитывая высокую экспрессию молекулы CD20

на опухолевых клетках, в современных протоколах к блокам химиотерапии стали добавлять моноклональное антитело к CD20 (ритуксимаб), что позволило существенно улучшить результаты лечения. Данный препарат впервые был использован у детей с ЛБ в России в протоколе В-НХЛ-2004М, по результатам которого более чем у 90% пациентов удалось добиться полной ремиссии на терапии сниженной интенсивности [6]. А по данным рандомизированного исследования Inter-B-NHLritux 2010 3-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе с ритуксимабом составила 93,9% [7]. В протоколе В-НХЛ-2010М ритуксимаб был включен в терапию для всех групп риска в целях деэскалации интенсивности химиотерапии. По нашим данным, показатели ОВ у пациентов 3-й и 4-й групп риска на данном протоколе составили 90,7% и 82,6% соответственно [8].

Как известно, основным драйверным событием для ЛБ является перестройка гена *c-MYC*. Однако при проведении полноэкзомного секвенирования у пациентов с ЛБ удалось выявить дополнительные мутации в целом ряде генов, наиболее частыми из которых были *ID3*, *GNA13*, *TP53*, *SMARCA4* и др. [9]. Что касается *TP53*, то это один из наиболее частых мутирующих генов при онкологических заболеваниях [10]. Имеются сведения о том, что данный ген также имеет важное значение в развитии лимфом [11, 12], в том числе и ЛБ [13]. Имеются многочисленные исследования, показывающие негативное прогностическое влияние мутаций гена *TP53* у взрослых пациентов с В-НХЛ [14–16]. В детской популяции прогностическое значение данных мутаций изучено недостаточно. Результаты ретроспективного анализа, проведенного в Англии, где исследовались образцы от пациентов с ЛБ, получавших лечение в период 1993–2014 гг. по протоколам 89FAB/LMB96, продемонстрировали, что у больных с мутациями в гене *TP53* были достоверно хуже показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) – 66,7% против 100% у пациентов без мутации ($p < 0,001$) и ОВ – 75,6% против 100% ($p < 0,001$) соответственно [17]. Показатели выживаемости при этом достоверно не отличались в зависимости от характера мутации (биаллельная и моноаллельная). Важной особенностью изучаемой когорты пациентов являлось отсутствие ритуксимаба в схемах терапии, в связи с чем авторы также провели анализ прогностического влияния статуса *TP53* на когорте больных, получавших лечение по протоколу Inter-B-NHLritux 2010. В группе высокого риска (распространенная стадия заболевания, высокий уровень лактатдегидрогеназы) прогностическое значение статуса гена *TP53* было также подтверждено. БСВ у пациентов с мутацией *TP53* и без нее составила 55,6% и 100% соответственно ($p = 0,005$), а ОВ – 66,7% и 100% соответственно ($p = 0,019$). Таким образом, было

показано, что статус гена *TP53* является важным прогностическим маркером и может быть использован в стратификации пациентов детского возраста с ЛБ. В настоящей работе мы провели ретроспективный анализ исходов терапии пациентов на протоколе В-НХЛ-2010М в зависимости от статуса гена *TP53*. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

В исследование были включены пациенты детского возраста с верифицированным диагнозом ЛБ, получавшие терапию по протоколу В-НХЛ-2010М с 2013 по 2020 г. Биопсийный материал в виде парафинизированных блоков (FFPE) был предоставлен из архива патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Для определения распространенности опухолевого процесса использовалось стадирование по St. Jude. Стратификация на группы риска осуществлялась согласно критериям протокола. Все пациенты и/или их законные представители подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, а также на исследование биологического материала. Все генетические исследования и анализ медицинской информации выполнялись согласно внутренним правилам организации, разработанным и одобренным независимым этическим комитетом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Выделение нуклеиновых кислот

В качестве опухолевого материала для выделения нуклеиновых кислот (НК) использовались биоптаты опухоли, фиксированные с помощью формалина (FFPE-блоки), или образцы костного мозга в случае лейкемизации лимфомы. Для выделения НК применялся набор GeneRead DNA FFPE Kit (Qiagen, Германия) согласно инструкции производителя. Для образцов костного мозга и плевральной жидкости использовался набор QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Контроль качества и концентрации проводился с помощью спектрофотометра NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США) и интеркалирующего красителя и измерения флуоресценции флуориметром Qubit (Thermo Fisher Scientific, США).

Секвенирование по методу Сэнгера

Анализ мутаций гена *TP53* выполнялся по протоколам Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC). На первом этапе проводилась полимеразная цепная

реакция (ПЦР) со специфическими праймерами к экзонам 5–8 гена *TP53*. Информация о праймерах представлена в *таблице 1*.

Реакция секвенирования и очистка продуктов проводились с применением набора реагентов BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fischer Scientific, США) и BigDye XTerminator (Thermo Fischer Scientific, США) согласно инструкции производителя. Анализ нуклеотидной последовательности выполнялся методом капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе ABI 3500 (Thermo Fischer Scientific, США) согласно инструкции производителя.

Функциональный анализ и интерпретация выявленных вариантов проводились с помощью баз данных открытого доступа COSMIC, ENSEMBL, IARC TP53, ClinVAR, gnomAD и платформы VarSome.

Статистический анализ

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы XLSTAT последней версии (Microsoft). Анализ ОВ и БСВ проводился с использованием метода Каплана–Майера с применением лог-рангового теста для оценки достоверности различий. В качестве точки отсчета для вычисления БСВ и ОВ выбирали дату постановки диагноза. В качестве события для БСВ выступали рецидив, прогрессия на терапии, смерть от токсичности, вторичная опухоль, для ОВ – любые случаи смерти на протоколе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 79 пациентов, чей материал был доступен на момент его проведения. Клинико-демографические данные исследуемой когорты пациентов представлены в *таблице 2*.

В ходе работы был выполнен анализ выживаемости во всей исследуемой когорте пациентов. Медиана времени наблюдения составила 30,5 мес. БСВ и ОВ составили 86,3% (95% доверительный

интервал (ДИ) 78,3–94) и 86,5% (95% ДИ 78,3–94,8%) соответственно (*рисунок 1*). Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами по всей группе пациентов на протоколе [8].

В дальнейшем было выполнено генетическое исследование статуса гена *TP53*. ДНК из FFPE-образцов была выделена для всех пациентов, включенных в исследование. Получить удовлетворительные результаты секвенирования удалось для 66 (84%) из 79 пациентов в связи с низким качеством материала. В ходе анализа патогенные варианты были выявлены у 17 (26%) человек, 6 из которых имели II, 5 – III, 6 – IV стадию заболевания по St. Jude. Два пациента относились ко 2-й группе риска, 12 – к 3-й и 1 – к 4-й. Всего было обнаружено 20 патогенных вариантов в кодирующей последовательности гена *TP53*: в 18 (90%) случаях – миссенс, в 1 (5%) – нонсенс, в 1 (5%) – делеция, приводящая к сдвигу рамки считывания. Все находки за исключением del-18bp (90%) представляли собой однонуклеотидные замены (SNVs), приводящие к появлению белка, утрачивающего функциональную активность,

Таблица 2
Клинико-демографические данные пациентов

Параметр Parameter	Значение Value
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	79 (100)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	68 (86)
женский female	11 (14)
Соотношение по полу, мужской:женский Male to female ratio	6:1
Возраст, медиана (разброс), годы Median age (range), years	9 (2–17)
Стадия по St. Jude, n (%): Stage in accordance with the St. Jude Staging System, n (%):	
I	1 (1,3)
II	18 (23)
III	25 (32)
IV	35 (44)
Группа риска, n (%): Risk group, n (%):	
1	2 (2,5)
2	17 (22)
3	58 (73)
4	2 (2,5)

Таблица 1
Последовательность праймеров, которые были использованы для получения ПЦР-фрагментов

Table 1
The sequences of primers that were used to obtain PCR fragments

Код по IARC IARC code	Последовательность праймеров (5'–3') Primer sequence (5'–3')	Направление цепи Direction	Экзон Exon	Размер ПЦР-фрагмента The size of a PCR fragment
P-312	ttcaactctgtctccttct	F	5	248 bp
P-271	cagccctgtctctctccag	R	5	248 bp
P-239	gcctctgattcctcactgat	F	6	181 bp
P-240	ttaaccctctctcccagaga	R	6	181 bp
P-333	cttgccacaggtctcccaa	F	7	237 bp
P-313	agggtcagaggcaagcaga	R	7	237 bp
P-316	ttccttactgcctcttgct	F	8	231 bp
P-319	aggcataactgcacccttg	R	8	231 bp

которые были отнесены прогностическими программами к повреждающим, вредным или с высокой/средней степенью опасности заменам. Биологическая значимость мутаций p.Arg213Ter и del-18bp не вызывает сомнений, поскольку обе они приводят к появлению усеченного белка p53 с нулевой активностью. Спектр найденных патогенных вариантов представлен на рисунке 2 и в таблицах 3, 4.

Прогностическое значение статуса гена *TP53* в исследуемой группе определялось с помощью показателей ОВ и БСВ (случаи с неизвестным статусом гена *TP53* в исследование не включались). Пациенты с мутациями в гене *TP53* имели значительно меньшую 5-летнюю выживаемость по сравнению с пациентами

без мутаций. Так, БСВ и ОВ у пациентов с мутацией в гене *TP53* и без нее составили 45,3% (95% ДИ 21–69,6) и 97,9% (95% ДИ 93,9–100) соответственно ($p < 0,001$) и 47,1% (95% ДИ 21,8–72,4) и 97,9% (95% ДИ 93,9–100) соответственно ($p < 0,001$) (рисунк 3). В группе с неизвестным статусом гена *TP53* событий не было, ОВ и БСВ составили 100%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Добавление ритуксимаба к стандартной терапии ЛБ позволило повысить эффективность лечения до 90% даже при редукции химиотерапии [8]. Однако наличие токсических осложнений, с одной стороны, и

Рисунок 1
Анализ БСВ (А) и ОВ (Б) по методу Каплана–Майера всей группы пациентов с ЛБ

Figure 1
A Kaplan–Meier analysis of event-free (EFS; А) and overall (OS; Б) survival in the entire population of the patients with Burkitt lymphoma (BL)
CI – confidence interval

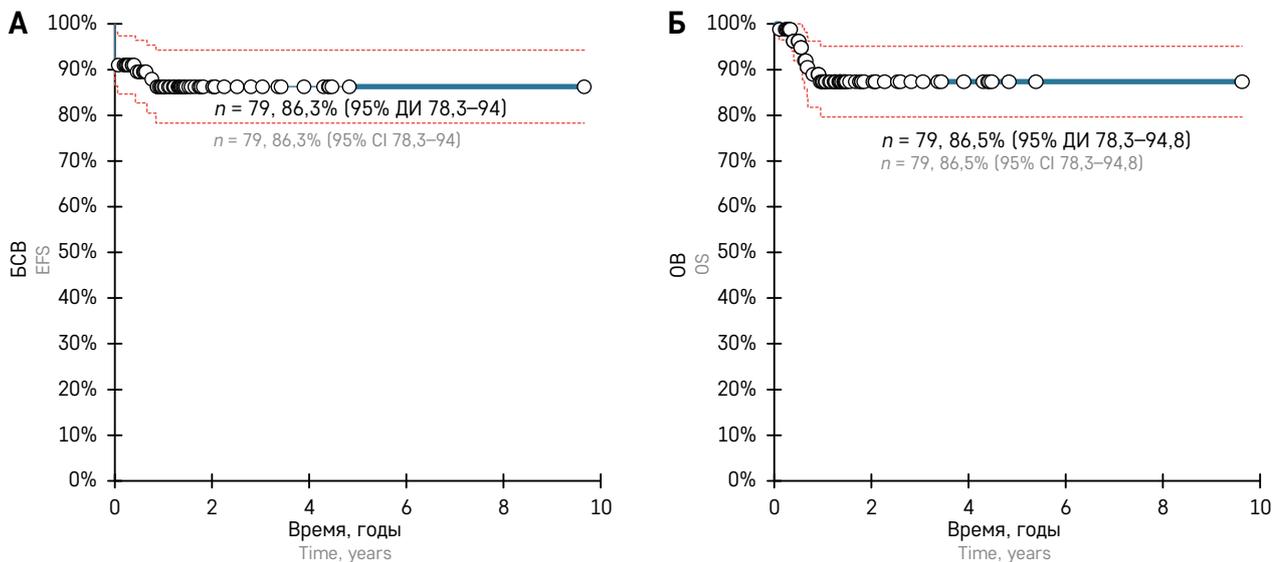


Рисунок 2
Распределение выявленных вариантов в кодирующих участках гена *TP53*

Figure 2
The distribution of the identified variants in *TP53* coding regions

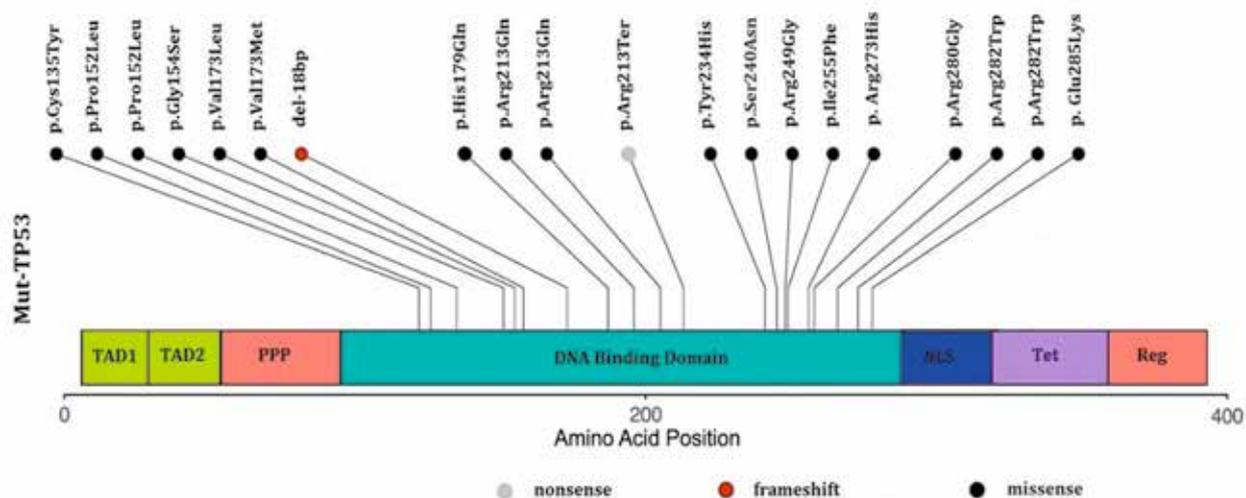


Таблица 3
Спектр патогенных вариантов в гене *TP53*

Table 3
The spectrum of pathogenic variants in the *TP53* gene

№	ID пациента Patient ID	Экзон Exon	SNVs (IDs)	c.DNA	AA	Тип Type
1	4	7	17-7577562-C-T Bibliome ID	c.719G>A	p.Ser240Asn	Missense
2	5	6	rs587778720	c.638G>A	p.Arg213Gln	Missense
3	10	5	rs112431538	c.853G>A	p. Glu285Lys	Missense
4	11	8	rs876660754	c.517G>A	p.Val173Met	Missense
5	13	6 5	rs587778720	c.638G> A c.529_546del	p.Arg213Gln del-18bp	Missense Frameshift
6	17	8	rs28934574	c.844C>T	p.Arg282Trp	Missense
7	18	7	rs587782082	c.745A>G	p.Arg249Gly	Missense
8	21	6 8	rs137852789 rs753660142	c.460G>A 15% c.838A>G 25%	p.Gly154Ser p.Arg280Gly	Missense Missense
9	32	7	rs864622237	c.700T>C	p.Tyr234His	Missense
10	36	5	rs371671127	c.455C>T	p.Pro152Leu	Missense
11	37	5	rs371671127	c.455C>T	p.Pro152Leu	Missense
12	38	5 6	rs876660754 rs397516436	c.517G> T c.637C>T	p.Val173Leu p.Arg213Ter	Missense Nonsense
13	39	8	rs28934574	c.844C>T	p.Arg282Trp	Missense
14	41	7	rs1057519995	c.763A>T	p.Ile255Phe	Missense
15	44	5	rs876660821	c.537T>G	p.His179Gln	Missense
16	47	7	rs28934576	c.818G>A	p. Arg273His	Missense
17	77	5	rs587781991	c.404G>A	p.Cys135Tyr	Missense

Таблица 4
Распределение патогенных вариантов по экзонам

Table 4
The distribution of pathogenic variants across exons

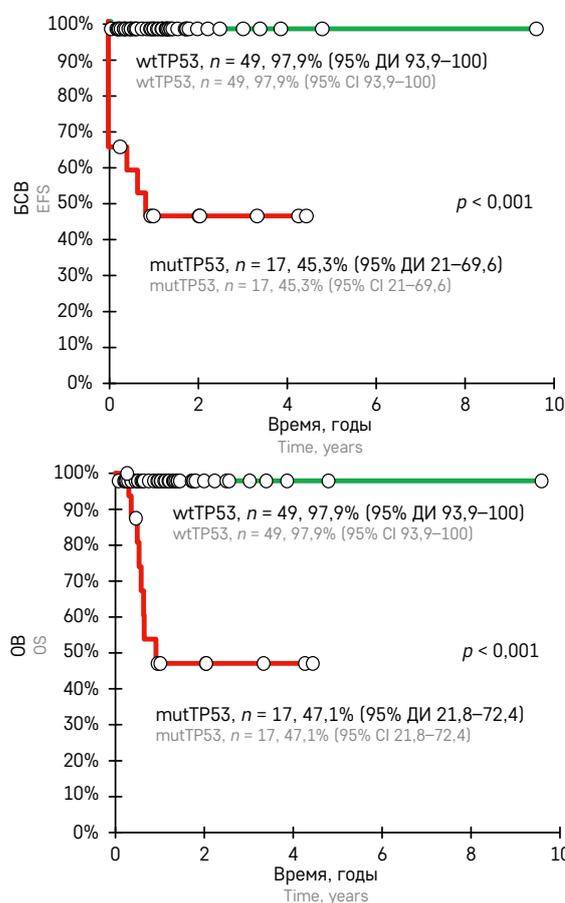
SNVs, n (%)	Экзон Exon
7 (33)	5
4 (19)	6
6 (29)	7
4 (19)	8

рецидивов и рефрактерных форм – с другой, диктует необходимость поиска дополнительных факторов риска, которые позволяли бы точнее модифицировать терапию у каждого пациента [18–20].

Крупные полногеномные/экзомные исследования у пациентов с ЛБ выявляют большое количество генетических событий, которые могут быть вовлечены в патогенез [9, 21, 22] и, как следствие, определять клиническое течение при данном типе лимфом. Одним из наиболее перспективных прогностических маркеров является мутационный статус гена *TP53*. Так, пациенты с мутациями в гене *TP53*, получавшие лечение по протоколу Inter-B-NHLritux 2010, имели достоверно худшие показатели ОБ и БСВ вне зависимости от группы риска [17]. В нашем исследовании мы также показали, что статус гена *TP53* имеет важное прогностическое значение у пациентов, получающих комбинированную терапию с добавлением ритуксимаба. Вероятно, нарушение работы этого гена в комбинации с реаранжировкой гена *c-MYC* приводит не только к избыточной пролиферации опухолевых клеток и ингибированию апоптоза, но и к высокой мутационной активности и,

Рисунок 3
БСВ (А) и ОБ (Б) в зависимости от статуса гена *TP53*
mutTP53 – пациенты с мутациями в гене *TP53*; wtTP53 – пациенты без мутаций в гене *TP53*

Figure 3
EFS (A) and OS (B) according to *TP53* mutational status
mutTP53 – patients with *TP53* mutations; wtTP53 - patients without *TP53* mutations



как следствие, к селекции рефрактерных к терапии клонов [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение статуса гена *TP53* может быть использовано в новых системах стратификации риска, позволяя выделять группы пациентов с высоким риском рецидива и нуждающихся в новых терапевтических подходах. В то же время пациенты без мутаций в гене *TP53* представляют собой группу, кому может быть показана дальнейшая редукция терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Volchkov E.V. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2574-1636>

Olshanskaya Yu.V. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Novichkova G.A. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Myakova N.V. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

- Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A.D., de Oliveira Araujo I.B., Berti E., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36 (7): 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2
- Thacker N., Abal O. Epidemiology of Non-Hodgkin Lymphomas in Childhood and Adolescence. In: Abal O., Attarbaschi, A. (eds) *Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence*. Springer, Cham; 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-11769-6_2.
- Patte C., Auperin A., Michon J., Behrendt H., Leverger G., Frappaz D., et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001; 97 (11): 3370–9. DOI: 10.1182/blood.v97.11.3370
- Jourdain A., Auperin A., Minard-Colin V., Aladjidi N., Zsiros J., Coze C., et al. Outcome of and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in three consecutive prospective “Lymphomes Malins B” protocols. A Société Française des Cancers de l'Enfant study. *Haematologica* 2015; 100 (6): 810–7. DOI: 10.3324/haematol.2014.121434
- Woessmann W., Zimmermann M., Meinhardt A., Müller S., Hauch H., Knörr F., et al. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. *Blood* 2020; 135 (14): 1124–32. DOI: 10.1182/blood.2019003591
- Samochatova E., Maschan A., Shelihova L., Myakova N.V., Belogurova M.B., Khlebnikova O.P., et al. Therapy of advanced-stage mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents with rituximab and reduced intensity induction chemotherapy (B-NHL 2004M protocol): the results of a multicenter study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36 (5): 395–401. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31829d4900
- Minard-Colin V., Auperin A., Pillon M., Amos Burke G.A., Barkauskas D.A., Wheatley K., et al. European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma; Children's Oncology Group. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *N Engl J Med* 2020; 382 (23): 2207–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1915315
- Maschan A., Myakova N., Aleinikova O., Abugova Yu., Ponomareva N., Belogurova M., et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorussian multicentre study B-NHL-2010M. *Br J Haematol* 2019; 186 (3): 477–83. DOI: 10.1111/bjh.15944
- Love C., Sun Z., Jima D., Li G., Zhang J., Miles R., et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat Genet* 2012; 44 (12): 1321–5. DOI: 10.1038/ng.2468
- Olivier M., Hollstein M., Hainaut P. *TP53* mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2 (1): a001008. DOI: 10.1101/cshperspect.a001008
- Rowh M., DeMicco A., Horowitz J., Yin B., Yang-Iott K.S., Fusello A.M., et al. *TP53* deletion in B lineage cells predisposes mice to lymphomas with oncogenic translocations. *Oncogene* 2011; 30 (47): 4757–64. DOI: 10.1038/onc.2011.191
- Xu-Monette Z., Medeiros L., Li Y., Orłowski R.Z., Andreeff M., Bueso-Ramos C.E., et al. Dysfunc-

- tion of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. *Blood* 2012; 119 (16): 3668–83. DOI: 10.1182/blood-2011-11-366062
13. Leventaki V., Rodic V., Tripp S., Bayerl M.G., Perkins S.L., Barnette P., et al. TP53 pathway analysis in paediatric Burkitt lymphoma reveals increased MDM4 expression as the only TP53 pathway abnormality detected in a subset of cases. *Br J Haematol* 2012; 158 (6): 763–71. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09243.x
 14. Lacy S., Barrans S., Beer P., Painter D., Smith A.G., Roman E., et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood* 2020; 135 (20): 1759–71. DOI: 10.1182/blood.2019003535
 15. Xu-Monette Z., Wu L., Visco C., Tai Y.C., Tzankov A., Liu W., et al. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood* 2012; 120 (19): 3986–96. DOI: 10.1182/blood-2012-05-433334
 16. Zenz T., Kreuz M., Fuge M., Klapper W., Horn H., Staiger A.M., et al. TP53 mutation and survival in aggressive B cell lymphoma. *Int J Cancer* 2017; 141 (7): 1381–8. DOI: 10.1002/ijc.30838
 17. Newman A., Zaka M., Zhou P., Blain A.E., Erhorn A., Barnard A., et al. Genomic abnormalities of TP53 define distinct risk groups of paediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 2022; 36 (3): 781–9. DOI: 10.1038/s41375-021-01444-6
 18. Srinivasan S., Roy Moulik N., Kc A., Narula G., Sankaran H., Prasad M., et al. Increased toxicities in children with Burkitt lymphoma treated with rituximab: experience from a tertiary cancer center in India. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (11): e28682. DOI: 10.1002/pbc.28682
 19. Ehrhardt M., Chen Y., Sandlund J., Bluhm E.C., Hayashi R.J., Bechtel K., et al. Late health outcomes after contemporary lymphoma Malin de Burkitt therapy for mature B-Cell Non-Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol: Off J Am Soc Clin Oncol* 2019; 37 (28): 2556–70. DOI: 10.1200/JCO.19.00525
 20. Attarbaschi A., Carraro E., Roncero L., Andrés M., Barzilai-Birenboim S., Bomken S., et al. Second malignant neoplasms after treatment of non-Hodgkin's lymphoma—a retrospective multinational study of 189 children and adolescents. *Leukemia* 2020; 35 (2): 534–49. DOI: 10.1038/s41375-020-0841-x
 21. Panea R., Love C., Shingleton J., Reddy A., Bailey J.A., Moorman A.M., et al. The whole genome landscape of Burkitt lymphoma subtypes. *Blood* 2019; 134 (19): 1598–607. DOI: 10.1182/blood.2019001880
 22. Grande B., Gerhard D., Jiang A., Griner N.B., Abramson J.S., Alexander T.B., et al. Genome-wide discovery of somatic coding and non-coding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma. *Blood* 2019; 133 (12): 1313–24. DOI: 10.1182/blood-2018-09-871418
 23. Griesmann H., Schlereth K., Krause M., Samans B., Stiewe T. p53 and p73 in suppression of Myc-driven lymphomagenesis. *Int J Cancer* 2009; 124 (2): 502–6. DOI: 10.1002/ijc.23978
 24. Yu L., Yu T., Young K. Cross-talk between Myc and p53 in B-cell lymphomas. *Chronic Dis Transl Med* 2019; 5 (3): 139–54. DOI: 10.1016/j.cdtm.2019.08.001