

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет им. акад. И.П.Павлова»  
министерства здравоохранения Российской Федерации  
Кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени  
ак. Черноруцкого с клиникой  
Кафедра гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО  
с курсом детской онкологии

## **ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Учебно-методическое пособие к практическим занятиям и  
самостоятельной подготовке для студентов IV-VI курсов  
лечебного, педиатрического факультетов и факультета иностранных  
учащихся

Санкт-Петербург

2020

#### Составители:

Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО с курсом детской онкологии

Михайлова Наталья Борисовна к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО с курсом детской онкологии

Смирнова Анна Геннадьевна к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой

Голубовская Ирина Константиновна к.м.н., ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой

Гудожникова Яна Викторовна к.м.н., ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой

Под редакцией заведующего кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой докт.мед.наук, проф.Трофимова В.И.

Рецензент заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) докт.мед.наук, проф.Шапорова Н.Л.

Утверждено на заседании ЦМК по терапевтическим дисциплинам, протокол № 121 от 21.09.2020

#### Аннотация

Пособие предназначено для студентов, клинических ординаторов и посвящено вопросам этиологии, патогенеза, классификации, клинической картине, диагностике и терапии лимфопролиферативных заболеваний. В пособии рассмотрены особенности клинических проявлений лимфопролиферативных заболеваний на разных стадиях, приведены сведения о физикальных данных, алгоритме обследования, дифференциальной диагностике при данной патологии.

**Лимфопролиферативные заболевания или лимфомы** – это гетерогенная группа злокачественных заболеваний, в основе которых лежит клональная экспансия лимфоидных клеток разной степени зрелости, проходящие дифференцировку в периферических лимфоидных органах и тканях (лимфоузлах, селезенке, тимусе, лимфоидной ткани слизистых оболочек). Исключением являются лимфобластные лимфомы и лейкоза, развивающиеся из клеток-предшественниц, находящихся в костном мозге. Все лимфомы подразделяются на две большие группы: лимфома Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ).

### **Неходжкинские лимфомы.**

#### **Классификация, патогенез и клиническая картина.**

**Эпидемиология.** В связи с гетерогенностью группы заболеваний сложно получить достоверные эпидемиологические данные по каждой из нозологических форм. За последние 50 лет во всем мире удвоилось заболеваемость лимфомами, что может быть частично объяснено ухудшением экологической обстановки, старением населения из-за увеличения продолжительности жизни, улучшением диагностики, а также ростом иммунодефицитных состояний.

На долю лимфом приходится около 6% ежегодно регистрируемых злокачественных заболеваний. Этот показатель варьирует в зависимости от возраста, пола, географических регионов, этнической и расовой принадлежности. Заболеваемость в России НХЛ в 2018 году составила 3.86 случаев на 100000 населения, а смертность - 1.85 (Каприн А.Д.,2019). Средний возраст на момент диагностики заболевания составляет 65 лет. Пик заболеваемости приходится на 80-85 лет. Мужчины болеют чаще, чем женщины приблизительно в 1,7-1,8 раза. На севере чаще встречаются индолентные лимфомы, а на юге и в средних широтах – агрессивные, в частности, диффузная В-крупноклеточная лимфома. Эндемичный вариант

лимфомы Беркитта распространен в Африке. На востоке преобладают Т-клеточные лимфомы.

**Этиология.** Причины развития заболевания в настоящее время находятся в стадии изучения и до конца не ясны. Можно выделить следующие факторы риска: 1) инфекция (вирус Эпштейна-Барр, человеческие Т-лимфотропные вирусы, герпес-вирусы 6, 8 и т. д.); 2) наличие хронической иммунной стимуляции: известно, что у больных с инфекцией *H.pylori* часто развиваются MALT-лимфомы желудка; 3) различные состояния, приводящие к нарушению иммунного надзора (например, аутоиммунные заболевания); 4) иммунодефицитные состояния (приобретенные и врожденные); 5) генетическая предрасположенность; 6) факторы окружающей среды.

**Патогенез.** Благодаря достижению научно-технического прогресса, установлено, что происхождение лимфом непосредственно связано с процессом созревания лимфоцитов в норме и определено на каком этапе созревания и дифференцировки лимфоцитов произошли генетические поломки, приведшие к клональному росту. Отсутствие в лимфомных клетках признаков соматической гипермутации генов переменных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (VH-генов) свидетельствует о том, что злокачественный клон образован из клеток, не вошедших в герминомный центр лимфоузла, что характерно для наиболее агрессивной лимфомы из клеток мантийной зоны и агрессивного варианта хронического лимфолейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов. Вторая группа лимфом характеризуется наличием в клетках соматических мутаций, что предполагает о происхождении этих лимфом из клеток герминомного центра (фолликулярная лимфома, лимфоплазмочитарная лимфома, лимфома Беркитта, диффузная крупноклеточная лимфома). Еще одну группу лимфом характеризует фиксированная соматическая мутация, указывающая на то, что лимфомы этой группы произошли из постгерминомных клеток.

В основе лимфогенеза лежат генетические нарушения, в результате происходит активация протоонкогенов и инактивация генов-супрессоров.

Механизмом активации протоонкогенов при лимфомах чаще всего являются хромосомные транслокации. Для каждого типа лимфом характерны определенные хромосомные транслокации, при которых в патологический процесс вовлекаются различные протоонкогены, регулирующие клеточный цикл, рост и дифференцировку клеток, апоптоз. Сущностью транслокаций является реципрокная рекомбинация между двумя специфическими участками хромосом. При этом протоонкоген располагается рядом с гетерологичными регуляторными последовательностями (чаще всего это регуляторные гены-энхансеры иммуноглобулиновых локусов - V,D,J и C-участков или локусов Т-клеточного рецептора).

Инактивация генов-супрессоров опухолевой прогрессии также имеет место в патогенезе лимфом, при этом чаще всего обнаруживается биаллельная инактивация таких генов, как p53, p16, ATM.

Утрата контроля над пролиферацией, вызванная нарушением регуляции экспрессии c-myc или другими аналогичными последствиями транслокаций хромосомного материала, открывает путь к неоплазии, но сама по себе недостаточна для злокачественной трансформации. Большое значение в развитии лимфом имеют различные эпигенетические факторы. В последнее время много внимания уделяют изучению системы ингибиторов иммунных контрольных точек, и в частности взаимодействию рецепторов программированной гибели 1 и их лигандов. Гены PD 1 и PDL1 находятся в локусе 9p24.1. Различные хромосомные альтерации в этом локусе характерны практически для всех случаев лимфомы Ходжкина и Т-клеточной анапластической лимфомы, но также встречаются при кожных лимфомах, медиастиальной лимфоме и др. Ингибция соответствующих молекул приводит к активации Т-лимфоцитов и гибели опухолевых клеток.

**Классификация НХЛ.** В процессе созревания лимфоцитов возникают множество молекулярно-генетических событий. Как и во всех такого рода изменений, на одном или сразу нескольких этапах есть вероятность сбоя - фатальной ошибки. Именно этим, исследователи объясняют большую

гетерогенность лимфом и самое главное - трудности в их классификации. Современная классификация ВОЗ, пересмотренная в 2016г. (Swerdlow, 2016), включает более 80 лимфом, которые определяются согласно их морфологии, иммунофенотипу, молекулярно-генетическому профилю, клиническим особенностям. По клеточной принадлежности выделяют две большие группы лимфом: В-клеточные и Т-клеточные лимфомы.

**К В-клеточным лимфомам относятся:**

Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз

В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Лимфома маргинальной зоны селезенки

Волосатоклеточный лейкоз

В-клеточная лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицируемая

Диффузная В-мелкоклеточная лимфома красной пульпы селезенки

Вариантный волосатоклеточный лейкоз

Лимфоплазмочитарная лимфома

Макроглобулинемия Вальденстрема

Лимфома маргинальной зоны, ассоциированная со слизистыми оболочками (МАЛЬТ-лимфома)

Нодальная лимфома маргинальной зоны

Педиатрическая нодальная лимфома маргинальной зоны

Фолликулярная лимфома

In situ фолликулярная неоплазия

Фолликулярная лимфома дуоденального типа

Педиатрическая фолликулярная лимфома

В-крупноклеточная лимфома с IRF4 реарранжировкой

Первичная кожная лимфома фолликулярного центра

Мантийноклеточная лимфома

In situ мантийноклеточная неоплазия

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ),  
неспецифицированная

1.герминомного центра

2.из активированных В-клеток

В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами

Первичная ДВККЛ центральной нервной системы

Первичная кожная ДВККЛ, типа нижних конечностей

EBV+ ДВККЛ, неспецифицированная

EBV+ мукокутанная язва

ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением

Лимфоматоидный гранулематоз

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома

Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома

ALK+В-крупноклеточная лимфома

Плазмобластная лимфома

Первичная эффузионная лимфома

HHV8 ДВККЛ, неспецифицированная

Лимфома Беркитта

Беркитт-подобная лимфома с 11q абберрацией

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с MYC и  
BCL2 и/или BCL6 реарранжировками

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности,  
неспецифицированная

В-клеточная лимфома, неклассифицированная, с чертами  
промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина

**КТ-клеточным лимфомам относятся:**

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов

Хроническое лимфопролиферативное заболевание из НК клеток

Агрессивный НК-клеточный лейкоз

Системная EBV+ Т-клеточная лимфома детей  
Hydroavacciniiforme-подобное лимфопролиферативное заболевание  
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых  
Экстранодальная NK/Т клеточная лимфома назального типа  
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией  
Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома  
Индолентное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание ЖКТ  
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома  
Подкожная панникулитоподобная т-клеточная лимфома  
Грибовидный микоз  
Синдром Сезари  
Первичные кожные CD30+ Т-клеточные лимфопролиферативные  
заболевания  
Лимфоматоидный папулез  
Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома  
Первичная кожная  $\gamma\delta$  Т-клеточная лимфома  
Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая  
Т-клеточная лимфома  
Первичная кожная акральная CD8+ Т-клеточная лимфома  
Первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из  
малых/средних Т-клеток  
Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная  
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома  
Фолликулярная Т-клеточная лимфома  
Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома с TFH фенотипом  
Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK-  
Анапластическая крупноклеточная лимфома ALK+  
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ассоциированная с имплантатами  
грудной железы



По течению заболевания лимфомы делятся на агрессивные и индолентные. Деление достаточно условное, так как иногда индолентные лимфомы имеют агрессивное течение или могут трансформироваться в более агрессивные формы.

**Клиническая картина** НХЛ чрезвычайно гетерогенна, зависит от гистологического варианта, локализации и степени распространенности злокачественного процесса. Клинический вариант начала заболевания связан со специфической инфильтрацией лимфоидных и нелимфоидных органов. Лимфома может локализоваться в любом органе, где имеется лимфоидная ткань (желудочно-кишечный тракт, кожа, головной мозг, молочная железа и т. д.). Иногда увеличенные лимфоузлы, особенно в средостении, выявляют случайно при выполнении флюорографического исследования органов грудной клетки. Массивное поражение внутригрудных лимфоузлов вызывает компрессию органов и крупных сосудов, проявляющуюся кашлем, цианозом, отечностью лица, верхней половины тела с развитием дыхательной недостаточности. При значительном распространении опухоли появляются В-симптомы: потеря веса более чем на 10% от исходной массы тела, профузная потливость, лихорадка без признаков инфекции, свидетельствующие о генерализации заболевания и интоксикации. Лейкемизация опухолевыми клетками будет неизбежно приводить к сокращению «плацдарма» нормального гемопоэза. Следствием недостаточности костномозгового кроветворения является развитие цитопении периферической крови. Лейкопения и нейтропения могут быть связаны с увеличением селезенки и повышенным уровнем разрушения клеток крови (явление гиперспленизма). Иммунологическая недостаточность у больных с лимфомами характеризуется частыми бактериальными и вирусными заболеваниями.

Некоторые опухолевые клетки при ДВККЛ вырабатывают большое количество ростовых факторов. В результате в периферической крови можно видеть нейтрофилез и тромбоцитоз. Иногда изменения в крови являются

первичной причиной обращения к врачу. Индолентные лимфомы (хронический лимфолейкоз, лимфома маргинальной зоны) могут сопровождаться аутоиммунными цитопениями. Иногда аутоиммунные процессы являются предшественниками лимфопролиферативного заболевания.

**Диагностика.** Точный диагноз лимфомы ставится на основании эксцизионной биопсии опухолевого образования с гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованиями. Постановка диагноза на основе только аспирационной биопсии не допустима. Необходимо проводить биопсию наиболее измененного периферического лимфоузла. При отсутствии увеличенных периферических лимфоузлов выполняют торако- или лапароскопию с биопсией лимфоузлов средостения или внутрибрюшных, внутренних органов, в частности, легких, печени, желудка и т.д. Поражение костного мозга устанавливается на основании гистологического и иммуногистохимического исследования трепанобиоптата костного мозга или с помощью проточной цитометрии. Помимо биопсии, важны лабораторно-инструментальные обследования для определения стадии и прогностической информации, при принятии решения о дальнейшей тактике терапии.

**Стадирование.** Система стадирования основана на определении распространенности опухолевого процесса. Выделяют 4 стадии заболевания в соответствии со **шкалой Анн-Арбор**: I стадия – увеличение лимфатических узлов одного региона; II стадия – увеличение лимфоузлов двух и более регионов по одну сторону от диафрагмы; III стадия – увеличение лимфатических узлов по обе стороны от диафрагмы; IV – поражение паренхиматозных органов, включая костный мозг. До начала терапии необходимо выполнить КТ четырех зон: шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза. В последнее время у больных лимфомами используют позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) совместно с КТ: ПЭТ/КТ, что нашло отражение в классификации Лугоно. Метод позволяет более точно,

чем КТ определить стадию заболевания. Данные ПЭТ/КТ имеют значение для стадирования лимфом активно накапливающих радиофармпрепарат. Это связано с тем, что ПЭТ отображает метаболическую активность опухоли. Накопление радиофармпрепарата в патологических очагах оценивают по 5-ти бальной **шкале Deauville**, которая основана на сравнении интенсивности накопления препарата в опухолевой массе по сравнению с фоновым накоплением его в печени и средостении. Оценка и присвоение баллов производится следующим образом:

- 1 балл - накопления препарата в опухолевой массе нет
- 2 балла - накопление препарата в опухолевой массе ниже, чем в средостении
- 3 балла - накопление препарата в опухолевой массе выше, чем в средостении, но ниже, чем в печени (правой доле)
- 4 балла - накопление препарата в опухолевой массе умеренно выше, чем в правой доле печени
- 5 баллов - накопление препарата в опухолевой массе значительно выше, чем в печени, либо определяется появление новых патологических очагов.

**Прогностические факторы.** Исход заболевания зависит от многих факторов. Решающее значение имеет гистологический вариант лимфомы, стадия заболевания и наличие сопутствующей патологии. Эти параметры отражены в международном прогностическом индексе для агрессивных лимфом (МПИ) (INHLР, 1993).

Прогностические факторы	Категории риска для всех больных
Возраст старше 60 лет ECOG статус более 2 Нормальный уровень лактатдегидрогеназы	Низкий: 0-1 Промежуточный низкий: 2 Промежуточный высокий: 3 Высокий: 4 или 5
Количество экстранодальных очагов более 2	Категории риска для больных моложе 60 лет
III или IV стадия заболевания	Низкий: 0 Промежуточный низкий: 1

	Промежуточный высокий: 2 Высокий: 3
--	--

Позднее были созданы прогностические индексы для отдельных иммуногистохимических вариантов НХЛ:

Для фолликулярных лимфом

Прогностические факторы	Категории риска для больных
Возраст > 60 лет Гемоглобин < 12г/л Норм. ЛДГ Количество нодальных очагов > 5 III-IV стадии	Низкий: 0-1 Промежуточный: 2 Высокий: 3-5 или 5

Для мантийноклеточной лимфомы

Прогностические факторы				
балл	Возраст	ECOG	ЛДГ/вг ЛДГ	лейкоцитоз
0	<50 лет	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59 лет		0,67-0,99	6,7-9,99
2	60-69 лет	2-4	1,00-1,49	10,0-14,99
3	>=70 лет		>=1,50	>=15,0
Категории риска				
Низкий риск 0-3		Промежуточный 4-5	Высокий 6-11	
Биологический МIP1: упрощенный МIP1 + 1 балл, если Ki-67≥30				

**Дифференциальная диагностика.** В зависимости от клинических проявлений, дифференциальный диагноз приходится проводить с большим количеством состояний. В случае дебюта лимфомы с увеличения лимфоузлов, необходимо исключить целый ряд инфекционных и неинфекционных заболеваний, сопровождающихся лимфоаденопатией. Может понадобиться проведение специфических тестов и консультация специалистов смежных специальностей. При подозрении на лимфаденит назначают антибиотикотерапию с контрольным посещением через 2 недели. В случае

нормализации лимфоузлов ставят диагноз реактивной лимфоаденопатии. При сохранении увеличенного лимфоузла, сомнительных случаях или первичном подозрении на опухолевый процесс показана биопсия сморфологической верификацией процесса.

**Для лечения лимфом** используют химиотерапию, иммунотерапию и лучевую терапию.

Выбор лечения зависит от гистологического варианта лимфомы, стадии и сопутствующих заболеваний. Целью лечения пациентов с агрессивными лимфомами является полное излечение, что возможно у 50-70% молодых пациентов. Результаты лечения у пациентов старшего возраста хуже. Индолентные лимфомы, за исключением MALT- лимфомы, остаются неизлечимыми. Цель лечения таких лимфом - максимальный контроль над опухолью. При выборе терапии необходимо тщательно взвешивать возможную пользу от терапии и ее токсичность. У пожилых пациентов с индолентными лимфомами, имеющих тяжелую сопутствующую патологию, прежде всего, нужно стремиться к продлению жизни с хорошим качеством.

#### **Результаты лечения.**

**Полная ремиссия:** отсутствие признаков лимфомы (100% регресс опухолевой массы), подтвержденное КТ или ПЭТ/КТ спустя 8 недель после окончания ХТ.

**Частичная ремиссия:** уменьшение размеров опухоли более чем на 50% по контрольным очагам (при измерении двух диаметров) при отсутствии появления новых очагов.

**Стабилизация заболевания:** изменение размеров опухолевых образований (+ или - 25%).

**Прогрессирование заболевания:** увеличение размеров опухолевых образований более чем на 50%, или появление новых опухолевых очагов, несмотря на проводимую терапию.

**Рецидив:** появление опухолевых образований более 1,5 см после достижения полной ремиссии по данным КТ или ПЭТ/КТ.

**Прогноз** зависит от гистологического варианта, стадии заболевания и адекватности проведенной терапии. По сравнению с солидными опухолями, практически все варианты лимфом являются химиочувствительными, даже при распространенных стадиях. Многие пациенты могут быть полностью излечены.

**Профилактика.** Эффективной профилактики лимфом не существуют. Общие рекомендации сводятся к исключению контактов с потенциально мутагенными факторами.

### **Краткая характеристика наиболее частых морфологических типов НХЛ.**

#### **Индолентные В-клеточные лимфомы.**

**ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА (ФЛ)** - самая распространенная среди индолентных лимфом, составляет в среднем 20% от всех лимфом взрослых (медиана возраста - 60 лет), происходит из В-клеток герминового центра, представлена центроцитами и центробластами, в большинстве случаев имеет фолликулярный тип роста.

Классически в опухолевых клетках выявляется хромосомная aberrация t(14; 18), что приводит к постоянной активации и избыточной экспрессии белка *BCL2*, который блокирует апоптоз. Однако для развития лимфомы необходимы дополнительные генетические события. К ним относятся трисомии, моносомии, различные делеции и транслокации: -1p, -6q, -17p, +7, +12q, +18q/dup, +der(18). Но и они не всегда достаточны для начала клональной экспансии. Важную роль в патогенезе играют иммунологические воздействия на трансформированные В-лимфоциты со стороны доброкачественного микроокружения.

Характерный иммунофенотип: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD10+, но CD5-; экспрессия Ki-67 антигена обычно низкая; поверхностные иммуноглобулины IgM и IgG выявляются в 50-60% и 40% клеток, в то время как IgA, IgD встречаются очень редко.

Гистологическое заключение ФЛ учитывает клеточный состав и характер роста опухоли. В зависимости от количества центробластов в поле зрения на большом увеличении микроскопа в 10 опухолевых фолликулах, традиционно выделяют 1, 2 и 3 цитологические типы. При 1 цитологическом типе процент центробластов составляет от 0 до 5 в поле зрения, при 2 цитологическом типе от 6 до 15, при количестве центробластов более 15 устанавливается 3 цитологический тип ФЛ. ФЛ 3 типа также подразделяется на 2 подтипа на основе наличия (3А) или отсутствия (3Б) центроцитов в гистологическом препарате. Большинство впервые выявленных случаев ФЛ (80-90%) представлено 1-2 цитологическим типом. Они могут быть объединены в одну группу в связи с отсутствием значимой разницы в морфологических и клинических проявлениях. Характер роста опухоли зависит от соотношения фолликулярных и диффузных областей в патологическом образце: 1) ФЛ нодулярного типа (75% опухоли представлено фолликулярным поражением), 2) ФЛ нодулярно-диффузного типа (25% - 75% фолликулярного роста), 3) ФЛ с диффузным типом роста (менее 25%).

В классификации ВОЗ 2016 года представлены следующие варианты ФЛ:

1. *Фолликулярная неоплазия in situ* (характеризуется низким риском прогрессирования заболевания).

2. *Дуоденальный тип ФЛ*: экстранодальный тип ФЛ с локализованным поражением слизистой оболочки кишечника (преимущественно ДПК), который состоит из центроцитов и характеризуется t(14;18). Прогноз благоприятный.

3. *Педиатрический тип ФЛ* (нодальный и экстранодальный) - это редкая клональная фолликулярная пролиферация с локализованным поражением в основном в области головы и шеи, состоит из центробластов с высоким индексом пролиферации (Ki-67 >35%), характеризуется отсутствием t(14;18), но имеет ряд других генетических особенностей. Чаще болеют мальчики. Общепринятые стандарты стадирования и факторы риска детских ФЛ не разработаны, чаще используют характерное для детской онкогематологии

стадирование по S. Murphy. Описаны единичные случаи трансформации в ДВККЛ, в основном у подростков. Как правило, прогноз благоприятный. Хирургический и консервативный терапевтический подход может быть достаточным.

Клиническая картина ФЛ наиболее часто манифестирует как с периферической, так и висцеральной лимфаденопатии. Других клинических симптомов может долго не быть. Со временем присоединяются симптомы интоксикации - слабость, потливость, снижение веса. Иногда симптомы заболевания при ФЛ могут быть связаны со специфической инфильтрацией нелимфоидных органов.

Терапевтическая тактика зависит от стадии заболевания и опухолевой нагрузки. При I-II стадии возможен подход «наблюдай и жди» или проведение локальной лучевой терапии. При распространенных стадиях при отсутствии симптомов интоксикации возможна либо выжидательная тактика, либо таргетная терапия моноклональными анти-CD20 антителами (ритуксимаб, обинутузумаб). При появлении жалоб показано проведение иммунохимиотерапии: анти-CD20 в сочетании с *СНОР* (циклофосфан, доксорубицин, винкристин и преднизолон). Для пожилых больных или пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями терапией выбора может быть сочетание ПХТ, *не содержащей антрациклинов*, с *ритуксимабом*. В настоящее время доказана эффективность поддерживающей терапии *ритуксимабом*. Препарат назначают 1 раз в 2 месяца в течение 2-х лет. При рецидиве ФЛ проводят химиотерапию альтернативными режимами, возможно применение таргетных препаратов, блокирующих передачу сигнала от В-клеточного рецептора, или влияющих на взаимодействие со стромальным микроокружением. Хороший эффект дает высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). У молодых пациентов с повторными рецидивами и агрессивным течением можно рассмотреть возможность проведения аллогенной ТГСК или терапию CAR-T клетками. В



настоящее время, несмотря на разработку новых методов лечения, фолликулярная лимфома остается неизлечимым заболеванием.

**ЛИМФОМА МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ (ЛМЗ)**- это группа В-клеточных лимфом, происходит из В-клеток располагающихся в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов лимфатических узлов, лимфатических тканей и селезенки, составляет в среднем от 5% до 17% всех НХЛ (медиана возраста – 60 лет). Существуют три подтипа лимфом маргинальной зоны: 1) экстранодальная лимфома, исходящая из лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue (MALT); 2) селезеночная лимфома маргинальной зоны и 3) нодальная лимфома маргинальной зоны. В классификации 2016 года выделяют также педиатрическую маргинальную лимфомунодального типа.

Эта патология вызывается продолжительным контактом с микробами или с собственными антигенами, в результате активизируется рост лимфоидной ткани. За развитием лимфом стоят такие аутоиммунные заболевания как тиреоидит Хашимото, миоэпителиальный сиалоаденит с или без синдрома Сьегрена, а также лимфоидная интерстициальная пневмопатия. Среди антигенов микробного происхождения, участвующих в патогенезе заболевания, выделяют *Helicobacter pylori* (MALT-лимфома желудка), *Borrelia burgdorferi* (MALT-лимфома кожи), *Campylobacter jejuni* (MALT-лимфома тонкого кишечника), *Chlamydia psittaci* (MALT-лимфома орбиты) и вирус гепатита С, который нередко связывают с возможностью развития всех трёх гистологических разновидностей ЛМЗ.

Характерный иммунофенотип: CD19+, CD20+, CD22+, CD5-, CD10-CD23-; sIg+, уровень экспрессия Ki-67 обычно низкий.

**MALT-лимфома** составляет 7-8% от всех НХЛ, средний возраст - 60 лет, чаще болеют женщины (1.7/1). Клинические проявления разнообразны и зависят от локализации опухоли. В 39 % случаев MALT-лимфома возникает в слизистой желудка, в 11% - в коже, в 10% - в слюнной железе, на область

орбиты и легких-по 9%, тонкий кишечник - в 7 % случаев, толстый кишечник и прямая кишка – в 2%, щитовидная железа в 4%, молочная железа в 1%, на все другие локализации приходится 3%.

В зависимости от локализации лимфомы для постановки диагноза и определения стадии, кроме биопсии и КТ, проводят соответствующие эндоскопические методы обследования: фиброгастроскопию, колоноскопию, бронхоскопию. Необходимо микробиологическое исследование опухоли для выявления микробного возбудителя. Для ЛМЗ характерны цитогенетические поломки: t(11;18)(q21;q21)API2/MALT1, а также t(14;18)(q32;q21)MALT1/IgH и t(3;14)(p14.1;q32)FOXP1/IgH. Транслокация t(11;18) ассоциируется с более агрессивным течением и отсутствием ответа на антибактериальную терапию. Присутствие микроорганизмов и их вероятная роль в этиологии и патогенезе MALT-лимфом позволило предположить, что уничтожение специфической патогенной флоры может привести к контролю над заболеванием.

В настоящее время считается, что лечение MALT-лимфомы желудка, если нет непосредственной угрозы кровотечения, следует начинать с антибиотиков. Используются схемы, применяемые для лечения язвенной болезни или гастрита, вызванного *Helicobacter pylori* :

-омепразол 20 мг х 2 раза в день, метронидазол 400 мг х 2 раза в день, кларитромицин 250 мг х 2 раза в день;

-омепразол 20 мг х 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг х 2 раза в день, кларитромицин 500 мг х 2 раза в день.

Длительность лечения по обеим схемам составляет 1-2 недели. Излечение от *Helicobacter pylori* достигается в 98% случаев, при этом полная ремиссия регистрируется у 62%, частичная ремиссия – у 12%, стабилизация – у 4%, а прогрессия - у 2% пациентов. Для оценки эффекта после терапии необходима повторная фиброгастроскопия с биопсией и гистологическим подтверждением ремиссии. В связи с тем, что после санации *Helicobacter pylori*, возможно повторное инфицирование и рецидив лимфомы, пациентом рекомендуется в первые 2 года после излечения проводить

контрольные исследования на *Helicobacter pylori* и фиброгастроскопию каждые полгода.

Не существует четких рекомендаций по лечению *Helicobacter pylori* негативных форм MALT-лимфом желудка, также как нет их для больных устойчивых к антибактериальной терапии и для пациентов с другими локализациями. Ремиссия возможна при использовании иммунотерапии анти-CD20 моноклональными антителами, без или с применением химиотерапии алкилирующим препаратом. Добиться устойчивой ремиссии на I и II стадии лимфом желудка возможна при использовании радиотерапии – некоторые исследователи получили обнадеживающие данные лечения с помощью этого метода. Общая эффективная доза облучения на область желудка и региональные лимфоузлы, оценивается в 30 Гр. Гастроэктомиа, резекция желудка у этой категории больных сейчас применяется не часто. Оперативному вмешательству подвергаются пациенты с кровотечением, особенно если его невозможно остановить стандартными методами или в случае ошибки в диагностировании рака желудка. Больным с распространенной формой болезни необходима терапия алкилирующими цитостатиками (циклофосфамидом или хлорбутином) вместе с антиCD20 моноклональными антителами. При этом полные ремиссии достигаются у 75% пациентов с вероятностной 5-ти летней безрецидивной и общей выживаемостью 50% и 75%, соответственно.

У пациентов с другими локализациями MALT-лимфомы принципы терапии такие же, но терапия антибиотиками имеет меньшее значение. Возможно применение доцикликлина при лечении ЛМЗ в области орбиты. Обычно при этой локализации применяют лучевую терапию в дозе 24 Гр и терапию ритуксимабом. Характерной особенностью лимфомы является рецидив с противоположной стороны через несколько лет. Лечение рецидива также дает хорошие результаты. БПВ приближается к 75-80%, а общая выживаемость около 100%.

**Лимфома маргинальной зоны селезенки**- редкий подтип НХЛ, встречается в 1% случаев от всех лимфом, происходит из постгерминомных В-клеток памяти. Основным клиническим проявлением является спленомегалия и поражение костного мозга с минимальной лимфаденопатией или без нее. В периферической крови может быть цитопения, обусловленная гиперспленизмом и реже с аутоантителами или инфильтрацией костного мозга. У значительной части больных удается обнаружить моноклональный парапротеин, относящийся к IgM.

Диагноз ставят на основании клинической картины, морфологии лимфомных клеток и иммунофенотипа. Если диагноз по материалу из костного мозга или периферической крови установить не удастся, тогда единственным диагностическим методом остается спленэктомия с последующим иммуногистохимическим исследованием. В этом случае она также является и методом лечения. Но более распространена монотерапия *ритуксимабом* в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 1 месяца. Если эффект от терапии неполный, то введения ритуксимаба можно продолжить, но уже в режиме 1 раз в месяц в течение 4 месяцев. Если лимфома возникла на фоне гепатита С, то терапия противовирусными препаратами, например, интерфероном  $\alpha$  или рибавирином может индуцировать ремиссию заболевания. При рецидиве или неэффективности терапии ритуксимабом, можно использовать блокаторы сигнального пути В-клеточного рецептора, например, ингибиторы тирозинкиназы Брутона. В 10% случаев происходит трансформация в диффузную В- крупноклеточную лимфому. Обычно трансформация сопровождается появлением новых хромосомных поломок, в том числе мутация гена p53 протеина. Медиана ОВ при ЛМЗ селезенки составляет 10-11 лет.

**Нодальная лимфома маргинальной зоны** - очень редкое заболевание, характеризующееся увеличением периферических, внутригрудных, абдоминальных лимфоузлов, у 1/3 пациентов в патологический процесс вовлекается костный мозг. Может быть повышен  $\beta$ -2 микроглобулин, изредка

выявляют моноклональный парапротеин. Лимфома протекает более агрессивно по сравнению с другими ЛМЗ. Обычно для лечения используют полихимиотерапию с *ритуксимабом*, например, *R-СНОР*.

### **Агрессивные лимфомы.**

**ДИФФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (ДВККЛ)** - это гетерогенная группа заболеваний, объединяющая не менее 10 различных нозологических форм, с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями и ответами на терапию. Субстратом опухоли являются крупные лимфоидные В-клетки, которые характеризуются выраженным атипизмом и полиморфизмом, и наличием крупного ядра и базофильной цитоплазмы. Опухолевые клетки в большинстве случаев располагаются диффузно, но иногда образуют скопления. Общий рисунок лимфоузла стерт вследствие диффузного типа роста.

Этиология ДВККЛ неизвестна. Возможно, что определенное значение имеет иммунодефицитное состояние и, в отдельных случаях, наличие ЭБВ инфекции.

На долю ДВККЛ приходится до 30% от всех НХЛ. Заболеваемость составляет в среднем 4-5 на 100000 населения, ежегодно в мире диагностируется 123000 новых случаев ДВККЛ. Заболевание может дебютировать в любом возрасте. Средний возраст заболевших 60 лет.

Опухолевые клетки при ДВККЛ обычно экспрессируют пан-В-клеточные антигены: CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5. В 50-75% случаев экспрессируются поверхностные и цитоплазматические иммуноглобулины (IgM, IgG, IgA). CD30 может выявляться на опухолевых клетках в 10-20% случаев. CD5+ на клетках определяется у 5-10% пациентов.

ДВККЛ может возникать *denovo*, и вторично, в результате трансформации индолентных лимфом. ДВККЛ происходят из В-клеток с соматической гипермутацией гена иммуноглобулина, но у части пациентов

эта мутация уже закончилась, а у части – продолжается. Таким образом, по клеточному происхождению все ДВККЛ делятся на две большие группы: ДВККЛ из В-клеток герминового центра (GCB) и ДВККЛ из активированных В-клеток (их также называют, ДВККЛ не из В-клеток герминового центра: non-GCB или ABC). В клинической практике два варианта можно различить по наличию кластеров дифференцировки на поверхности клетки: CD10, BCL-6 и MUM1.

CD10 в 30% клеток свидетельствует о принадлежности лимфомы к GCB-типу. Если CD10 отсутствует, но есть BCL-6 в 30%, то лимфому также следует отнести к GCB –варианту. А если обнаруживается MUM1 (30%) при отсутствии BCL-6, то речь идет о non-GCB типе. Метод определения называется алгоритмом Ханса по имени автора. Метод очень простой, но не точный. Для более точного определения клеточной принадлежности необходимы молекулярно-генетические подходы. Для ДВККЛ характерен высокий показатель пролиферативной активности Ki-67 от 40% до 90%. Экспрессия p53 определяется у 20-60% пациентов. В последнее время активно изучают уровень экспрессии и мутации различных генов, так как выявление конкретных мишеней в будущем может реализоваться в создании новых таргетных препаратов. Известно несколько генов, мутации которых могут влиять на прогноз при ДВККЛ: MYD88, CD79B, BCL6, NOTCH2, NOTCH1, EZH2 и BCL2.

Клиническая картина при ДВККЛ разнообразна и определяется локализацией, распространенностью опухоли, наличием симптомов интоксикации.

Основными программами лечения ДВККЛ являются антрациклин-содержащие режимы ПХТ. Стандартом терапии первой линии является иммунохимиотерапия по схеме R-CHOP(ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон). Проводят 6 циклов терапии. Поддерживающую терапию при агрессивных лимфомах не проводят, так как она не улучшает выживаемость пациентов.

При рецидивах (15-20%) и рефрактерности (20-30%) проводят терапию второй линии. В качестве второй линии терапии часто используют режимы, основанные на препаратах цисплатины, гемцитабина в сочетании с алкилирующими препаратами и дексаметазоном. При отсутствии метаболической активности пациентам молодого и среднего возраста без серьезных сопутствующих заболеваний, проводят высокодозную химиотерапию под защитой аутоТГСК. В результате аутоТГСК может быть достигнута длительная ремиссия и даже излечение у 25% пациентов. Альтернативой высокодозной химиотерапии или в случае ее неудачи могут быть новые препараты. Это иммуноконъюгаты (моноклональное антитело, соединенное с цитостатиком или токсином) или биспецифические антитела (антитела, имеющие участки, способные присоединиться к опухолевой клетке и к иммунокомпетентной клетке). Примерами могут быть препараты *полатузумаб (анти CD79в + ауристатин E)*, *мосенетузумаб (анти CD20 и анти CD3ε)*. Еще одним новым методом клеточной иммунотерапии, применяемым у пациентов с ДВККЛ является *CAR-T терапия*. Клинические исследования показали, что у 80% пациентов можно получить ответ со стороны опухоли и у более половины пациентов - полный ответ. Однако излечивающим потенциалом у пациентов с рецидивами и резистентным течением ДВККЛ обладает только аллоТГСК. По данным крупного регистрового исследования долгосрочные ремиссии удается получить у 35% пациентов. Недостатком метода является относительно слабый эффект «трансплантат-против-лимфомы», поэтому аллоТГСК можно применять только для консолидации ремиссии у молодых пациентов без тяжелой сопутствующей патологии и при наличии совместимого донора.

**МАНТИЙНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (МКЛ или ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ (ЛКМ))** - это агрессивная лимфома, которая составляет 8-12% от всех НХЛ, из лимфоидных клеток мелкого и среднего размера с неправильным контуром ядер и характеризуется  $t(11;14)(q13;q32)$ . В результате транслокации ген *CCND1*, кодирующий белок циклин D1 или

BCL-1, переносится из 13 локуса длинного плеча 11 хромосомы в локус генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, что сопровождается гиперэкспрессией белка-регулятора клеточного цикла. У многих пациентов выявляются дополнительные хромосомные aberrации.

Характерный иммунофенотип: CD20+, CD5+, CD10-, CD23-, циклин D1+. Положительная окраска на циклин D1 относится к обязательным признакам МКЛ, позволяющим дифференцировать её от других CD5+ лимфопролиферативных заболеваний.

Выделяют два основных цитологических варианта МКЛ: классический (>80%) и бластоидный/полиморфный варианты. Различают нодулярный (в т.ч. мантийный), диффузно-нодулярный и диффузный типы роста опухоли.

Большинство пациентов в момент обращения к гематологу имеют распространенную стадию заболевания с вовлечением многих групп лимфоузлов. Часто обнаруживается поражение костного мозга, ЖКТ, мягких тканей, ЦНС и других органов.

Прогноз при МКЛ определяется морфологическими особенностями, международным прогностическим индексом, генетическими особенностями и молекулярно-биологическими характеристиками. Бластоидный вариант заболевания (в отличие от классического или мелкоклеточного), комплексный кариотип (t(11;14) (q13; q32) + 3 и более генетические поломки), наличие мутации в TP53 и NOTCH1 ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

Несмотря на крайнюю агрессивность лимфомы, у большинства больных можно получить ремиссии заболевания. Основным методом лечения является иммунохимиотерапия. Стандартной терапии 1-ой линии для МКЛ не выработано. Наилучшие результаты получены при назначении интенсивных режимов, включающих цитостатики в больших дозах (например, *R-HyperCVAD* или «скандинавский протокол», состоящий из чередующихся циклов *taxiCHOP* и высокодозного цитозара) с обязательным добавлением анти-CD20 моноклональных антител. С целью удержания полученных



ремиссий в первую линию терапии включают консолидацию в виде высокодозной химиотерапии под защитой аутоТГСК. Трехлетняя безрецидивная выживаемость при таком агрессивном лечении, составляет 54% - 89%. Обязательной является поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2-3 лет. В настоящее время ведутся клинические исследования по добавлению ингибиторов тирозинкиназы Брутона (*ибрутиниба*, *акалабрутиниба*) в первую линию терапии, особенно у пожилых пациентов, которым невозможно провести консолидирующую терапию с аутоТГСК. Изучается эффективность поддерживающей терапии ингибиторами В-клеточного рецептора. В лечении рецидива применяют платинсодержащие режимы, ингибиторы протеасом (*бортезомиб*), *mTOR ингибиторы*, препараты, влияющие на микроокружение (*талидомид*, *леналидомид*), ингибиторы BCL-2 (*венетоклакс*), *ингибиторы тирозинкиназы Брутона*. У молодых пациентов обнадеживающие результаты получены при аллоТГСК. Общая 5-ти летняя выживаемость больных достигает 60%. Обсуждается проведение аллоТГСК в первой линии терапии у пациентов со сверхвысоким риском: бластоидном варианте, высоким лейкоцитозом, мутации в гене p53.

**ЛИМФОМА БЕРКИТТА (ЛБ)** как отдельное заболевание впервые описано DennisBurkitt в 1958 году во время работы в экваториальной Африке. Клинически выделяют 3 варианта ЛБ: эндемичный, спорадический и ассоциированный с иммуносупрессией. Эндемичный вариант встречается в экваториальной Африке и связан с ЭБВ-инфекцией, которая выявляется у подавляющего большинства больных. Спорадический вариант встречается в Европе и США, ЭБВ-инфекция обнаруживается у трети больных. У пациентов с ВИЧ-инфекцией ЛБ является СПИД-индикаторной опухолью, ЭБВ выявляют у 25-40% больных. Развивается при довольно большом количестве CD4+ клеток (более 200 на мкл), что отличает ее от других лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Клинически ЛБ характеризуется очень агрессивным течением (удвоение опухолевой массы происходит в течение 24-48 часов), а симптомы связаны с локализацией опухоли. При эндемичной форме часто поражаются кости лицевого скелета, реже органы брюшной полости и малого таза. Спорадическая форма характеризуется вовлечением в опухолевой процесс органов брюшной полости и малого таза. Проявления ЛБ, ассоциированной с иммунодефицитом: генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия, поражение костного мозга. Часто вовлекается ЦНС. Нередко заболевание осложняется кишечной непроходимостью, кровотечением из ЖКТ, парезами и параплегией вследствие сдавления спинного мозга. У большинства пациентов есть симптомы интоксикации: лихорадка, потливость, общая слабость, похудание, вплоть до кахексии. Для ЛБ характерно развитие синдрома лизиса опухоли вследствие быстрого разрушения клеток после начала химиотерапии. Манифестация заболевания в виде острого лейкоза является плохим прогностическим фактором.

Морфологический субстрат представлен клетками среднего размера с базофильной цитоплазмой, содержащей жировые вакуоли. Круглое ядро содержит несколько ядрышек. Структура лимфоузла не прослеживается. Гистологическая картина напоминает «звездное небо» из-за выраженной пролиферации, апоптоза и большого количества макрофагов, содержащих остатки опухолевых клеток.

Клетки ЛБ экспрессируют sIgM, BCL-6, антигены CD19, CD20, CD22, CD10 и CD79a, но не экспрессируют CD5, CD23, TdT и BCL-2, индекс пролиферации достигает 100%. Присутствие BCL-6 и CD10 свидетельствует о зарождении клона в герминомном центре. Транслокации при ЛБ связаны с перемещением гена c-myc. В 80 % случаев встречается транслокация t(8;14), остальные 20% делят варианты транслокации t(2;8) и t(8;22).

Стадирование ЛБ проводят по шкале Анн Арбор, а у детей по шкале Мерфи. Поражение ЦНС и /или костного мозга всегда относится к IV стадии

заболевания. У больных лимфомой Беркитта люмбальную пункцию следует делать независимо от стадии и распространенности заболевания.

ЛБ высокочувствительна к ПХТ. 90% детей с ранними стадиями и 60-80% с распространенными стадиями заболевания излечиваются. У взрослых пациентов результаты немного хуже, хотя с помощью интенсивной терапии можно добиться 5-летней выживаемости у 40-70% пациентов. Лечение ЛБ имеет свои особенности. Наиболее эффективны короткие интенсивные курсы, обеспечивающие высокую концентрацию цитостатиков в сыворотке крови в течение 48-72 часов. Основными схемами лечения являются *CODOX-M*, *CODOX-M/IVAC*, *HyperCVAD*, *BFM*, *HOVON-протокол* и *EPOCH* в сочетании с ритуксимабом. Обязательно проводится профилактика нейрорлейкоза посредством интратекального введения метотрексата, цитозара и дексаметазона.

У подавляющего большинства пациентов удается получить ремиссии заболевания. При неэффективности первой линии терапии или рецидиве заболевания показана терапия по схеме *ICE* (ифосфамид, этопозид и карбоплатин) с последующей высокодозной химиотерапией в сочетании с аутоТГСК.

### **Т-КЛЕТОЧНЫЕ И НК-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ.**

Т-клеточные лимфомы происходят из зрелых, прошедших дифференцировку в тимусе, Т-лимфоцитов. Поскольку НК-клетки (естественные киллеры) имеют много общего как иммунофенотип, так и функциональных свойств с Т-лимфоцитами, то они будут рассматриваться вместе.

Лимфомы из зрелых Т-лимфоцитов и НК-клеток являются редкими заболеваниями, которые составляют примерно 10% всех лимфом, с различной частотой встречаемости в зависимости от географического региона и расовой принадлежности. Болеют в основном жители азиатских стран. Наиболее часто наблюдается периферическая Т-клеточная лимфома,

неспецифицированная (3,7%) и анапластическая крупноклеточная лимфома (2,4%).

В дебюте заболевания в большом проценте случаев выявляется распространенная стадия, сопровождающаяся В-симптомами, высоким уровнем ЛДГ. В патологический процесс может вовлекаться все группы лимфоузлов, печень, селезенка, костный мозг, кожа. Высыпания на коже могут быть разнообразны: гиперемия, папулезная сыпь, сопровождающаяся зудом. Может быть эозинофилия, артриты, васкулиты и гемофагоцитарный синдром.

**Периферическая Т-клеточная лимфоманеспецифицированная (ПТКЛ)**, высоко агрессивная лимфома, преимущественно встречается в западных странах, на долю которой приходится 60-70% от Т-клеточных лимфом и 5-7% от всех НХЛ. Чаще болеют взрослые: средний возраст 60 лет. Термин неспецифицированная обозначает, что в эту группу лимфом входят все случаи периферических Т-клеточных лимфом, которые не укладываются в картину других охарактеризованных Т-клеточных лимфом.

Опухолевым субстратом являются периферические Т-клетки на разных стадиях дифференцировки. В опухолевом инфильтрате присутствуют также мелкие лимфоциты, эозинофилы, плазматические клетки и эпителиоидные гистиоциты. Большинство лимфом являются CD4+/CD8- с типичным Т-клеточным фенотипом. В крупных клетках часто выявляют экспрессию CD30. Имеется клональная перестройка Т-клеточного рецептора с вовлечением гамма локуса. Патогномоничных хромосомных поломок нет, но чаще других встречается трисомия 3 хромосомы.

Первая линия терапии основана на программе *CHOP*. В случае достижения ремиссии заболевания, в большинстве клиник молодым пациентам проводят консолидирующую терапию с помощью аутоТГСК. В лечении рецидивов применяют гемцитабин-содержащие режимы, что приводит к полным и частичным ремиссиям у 60% пациентов. При рецидиве заболевания следует рассмотреть ауто- или аллоТГСК.

**Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТКЛ)** -эта лимфома формирует 15-20% случаев Т- клеточных лимфом и 1-2% - всех НХЛ. АИТКЛ относится к наиболее агрессивным Т-клеточным лимфомам и имеет очень плохой прогноз. Болеют пожилые пациенты. Постановка гистологического диагноза может быть сложна. Лимфоидный инфильтрат представлен малого и среднего размера лимфоцитами, плазматическими клетками, В-иммунобластами, скоплениями эпителиоидных гистиоцитов и эозинофилов. Структура лимфоузла может быть частично сохранена. Обычно наблюдается выраженная пролиферация эндотелиальных венул и фолликулярных дендритических клеток. На опухолевых лимфоцитах экспрессируются все Т- клеточные маркеры, CD4+ клеточные опухоли встречаются чаще, чем CD8+. В сложных для диагностики случаях рекомендуется подтвердить клональность Т-клеточного рецептора (ТКР). Кроме реаранжировки генов  $\beta$ -цепи ТКР, может быть выявлена перестройка гена иммуноглобулина, что ассоциируется с худшим прогнозом, наличием гемолитической анемии. С помощью метафазного анализа удается выявить цитогенетические поломки в большинстве случаев. Наиболее часто обнаруживают трисомии 3 и 5 хромосом и дополнительную X хромосому. Роль ЭБВ в патогенезе АИТКЛ неизвестна, но В-клетки при этом виде лимфом инфицированы в 100% случаев (Мамаев Н.Н., 2019).

Основным методом лечения является антрациклин-содержащая ПХТ, например, *СНОР*. Полные ремиссии удается получить у 50-70% больных, но длительные ремиссии наблюдаются только у 10-20% пациентов. Имеются наблюдения об эффективном применении иммуносупрессивной терапии *метотрексатом*, *циклоспорином А*. Наличие CD30 молекул на поверхности опухолевых клеток позволяет использовать для лечения иммуноконъюгат *брентуксимабаведотин* (моноклональное анти-CD30 антитело и *ауристатин Е*). Как и при периферической Т-клеточной лимфоме, при достижении ремиссии заболевания может быть полезна консолидация с помощью высокодозной ХТ и аутоТГСК.

Вторая по частоте встречаемости - **анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)** - это Т-клеточная лимфома. На ее долю приходится до 3% лимфом у взрослых и до 30% лимфом у детей. Нозология возникает из активированных зрелых цитотоксических Т-клеток. Важный признак - постоянная t(2;5)(p23;35) между геном ALK на 2-ой хромосоме и геном NPM на 5-ой хромосоме, что приводит к положительной окраске на ALK ядра и цитоплазмы при иммуногистохимическом исследовании. Кроме стандартной транслокации, встречаются другие варианты отклонений в хромосомах с участием ALK и других генов на 1, 2, 3 и 17 хромосомах. ALK находят в 60-85% случаев. Присутствие ALK показательно для АККЛ, у других видов опухолей ALK иногда может проявляться при ДВККЛ, пациентов с рабдомиосаркомой, а также другими саркомами мягких тканей. Обычно выделяют первично-системную и первично-кожную АККЛ. Внутри первично-системной АККЛ различают ALK-позитивные и ALK-негативные лимфомы. Большую часть АККЛ экспрессируют CD30, EMA и один или несколько Т-клеточных антигенов. Но есть и случаи с полной потерей панТ-клеточных антигенов. Несмотря на это, линейная принадлежность к Т-клеточным опухолям выявляется на генном уровне.

Терапия АККЛ проводится по протоколу *CHOP*. Наличие CD30 привело к добавлению брентуксимаба ведотина в первую и последующие линии терапии. Для терапии ALK-позитивной лимфомы есть дополнительная терапевтическая опция в виде таргетных ALK-блокаторов (*кризотиниб* и др.). ALK-позитивный вариант имеет хороший прогноз. От 50% до 70% пациентов излечиваются после первой линии терапии. ALK-негативные варианты требуют консолидирующей терапии с аутоТГСК. При повторном случае АККЛ процедуру аутоТГСК можно отнести к "терапии выбора". Она может вылечить треть пациентов, а эффективность терапии «спасения» в обычных дозах практически нулевая. Во время первично-кожной АККЛ системную цитотоксическую терапию используют при обширном поражении кожи и лимфоузлов. В остальных случаях, достаточно облучить или

хирургическим путём удалить пораженные фрагменты кожи. Прогноз крайне позитивный. 5-летняя общая выживаемость более 90%.

## **ЛИМФОМА ХОДЖКИНА**

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это злокачественное лимфопролиферативное заболевание, относящееся к лимфомам В-клеточного происхождения. Морфологическим субстратом ЛХ являются крупные опухолевые клетки: многоядерные клетки Березовского–Рид–Штернберга (БРШ), одноклеточные клетки Ходжкина, лакунарные клетки, мумифицированные клетки. Впервые описание болезни встречается в трудах Malpighi “*Devescerumstructura*” в 1666 году.

Английский врач и общественный деятель Томас Ходжкин в 1832 году сообщил о группе больных с увеличенными лимфоузлами и селезенкой, кахексией, высокой лихорадкой и смертельным исходом. Он высказал предположение о первичном опухолевом поражении лимфоузлов и предложил выделить это заболевание в отдельную группу. ЛХ имеет своеобразное строение. На долю злокачественных клеток БРШ приходится не более 2% в структуре опухоли. Вся остальная масса опухоли представлена доброкачественным микроокружением: Т-лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами, гистиоцитами и плазматическими клетками. Часто встречается также фиброзная ткань разной степени выраженности.

**В современной классификации ВОЗ выделяют** классический вариант ЛХ и нодулярный вариант ЛХ с лимфоидным преобладанием. Классическая ЛХ представлена 4 морфологическими вариантами:

- Нодулярный склероз ЛХ (градация 1 и 2), 75% случаев
- Смешанно-клеточный вариант ЛХ, 20-25% случаев
- Лимфоидное истощение ЛХ, 1-2% случаев
- Классическая ЛХ с большим количеством лимфоцитов до 1% случаев.

Для классических вариантов ЛХ характерен иммунофенотип: CD30+, CD15+, слабая ядерная экспрессия PAX5, MUM.1+, CD45–, CD20–/+ (CD20+

около 20–40% случаев). Клетки БРШ утратили большинство В-клеточных маркеров и, в отличие от других В-клеточных лимфом, на них не экспрессируются CD19,CD79a. При отсутствии экспрессии CD30 диагноз ЛХ сомнителен и требует дополнительного иммуногистохимического исследования. При нодулярном варианте ЛХ с лимфоидным преобладанием 100% опухолевых клеток экспрессируют В-клеточные антигены и не экспрессируют CD15 и CD30.

**Патогенез.** Несмотря на различие в иммунофенотипе, все варианты ЛХ происходят из В-клеток зародышевого центра лимфоузла. На клетках БРШ отсутствуют цитоплазматические или поверхностные иммуноглобулины. В норме В-лимфоциты, не способные к экспрессии и продукции иммуноглобулина, гибнут путем апоптоза. Однако в случае ЛХ опухолевый клон выживает. Механизмы ускользания от апоптоза разнообразны. Одной из причин может быть повышенная экспрессия антиапоптотических белков, например, bcl-2, что встречается в 60% случаев классического варианта ЛХ. К другим факторам, способствующим выживанию клеток БШ, относится ИЛ-10, который продуцируется как опухолевыми клетками, так и окружающими лимфоцитами. В ряде случаев развитие ЛХ ассоциируется с инфекцией ЭВВ. Наличие в клетках латентного мембранного протеина (ЛМП) вируса также позволяет клеткам избежать апоптоза. Жизнеспособность опухолевых клеток при ЛХ связана не только с их иммунофенотипическими и молекулярными особенностями, но и с комплексом взаимодействий между клетками БРШ и реактивным клеточным микроокружением. Несмотря на избыток иммунных клеток в опухолевом микроокружении классической ЛХ, эффективного иммунного ответа в отношении злокачественного клона не происходит. Возможно, что главным механизмом, позволяющим клеткам БРШ ускользать от иммунного надзора, является сигнальный путь программируемой клеточной гибели 1 (PD-1). При классической ЛХ хромосомные изменения в локусе 9p24.1 увеличивают численность и ведут к увеличению экспрессии лигандов PD-L1 и PD-L2. Физиологическая функция белка PD-1, экспрессия



которого наиболее часто выявляется на поверхности Т-клеток, заключается в ограничении активации иммунного ответа и аутоиммунной агрессии. Соответствующие лиганды программированной клеточной гибели 1 (PD-L1) и/или PD-L2, широко экспрессируются функциональными клетками различных органов и тканей организма, стромальными клетками, а также макрофагами, антиген-презентирующими клетками и другими клетками кроветворного ряда. Связывание PD-1 со своим лигандом вызывает инактивацию сигнализации ТКР в результате активации SHP2-фосфатазы, предотвращения ассоциации Zap70 с компонентами ТКР и инактивации сигнального пути PI3K/AKT, что влечет за собой уменьшение высвобождения провоспалительных цитокинов, истощение и апоптоз Т-клеток.

**Этиология.** Одним из факторов, приводящих к возникновению заболевания, может быть ЭБВ. Относительный риск заболеть ЭБВ-положительной ЛХ повышен в 4 раза после перенесенной инфекции, но через 15 лет риск полностью нивелируется. Следует отметить, что почти все случаи ЛХ у детей младше 10 лет и у пожилых людей старше 70 лет ассоциируются с ЭБВ, хотя инфекционным мононуклеозом чаще болеют подростки. Имеется генетическая наследственная предрасположенность к ЛХ. Вероятно, имеется связь между иммуносупрессивными состояниями и развитием ЛХ. ВИЧ-пациенты болеют ЛХ существенно чаще, чем иммунокомпетентные люди. Хотя ЛХ не является СПИД-индикаторным заболеванием.

**Эпидемиология.** В Северной Америке и Европе ЛХ ежегодно заболевают около 20000 человек. В отличие от НХЛ, уровень заболеваемости остается стабильным. Мужчины болеют чаще женщин в соотношении 1,4;1. В России ежегодно заболевает около 1250-1300 человек. Заболеваемость составляет 2,2 случая на 100 000 населения. Наблюдается бимодальное распределение заболевших по возрасту: первый пик располагается в диапазоне от 20 до 30 лет, второй – в области 50 лет. Дети до 5 лет ЛХ не болеют. До 10 лет болеют редко.

Уникальность ЛХ состоит в высокой химиочувствительности. 70% пациентов могут быть вылечены. Прогноз зависит от стадии заболевания и прогностических факторов. Стадирование ЛХ проводится по модифицированной системе Анн Арбор. Кроме стадии заболевания следует определить риски неблагоприятного течения заболевания. К «плохим» прогностическим рискам локальных стадий по шкале EORTC относятся: массивное поражение средостения, поражение лимфатических узлов > 4 областей, СОЭ > 50мм/час, возраст > 50 лет.

**Клинические проявления.** Обычно больные обращаются к врачу с жалобами на стойкое увеличение шейных или надключичных лимфоузлов. Иногда от первых признаков заболевания до обращения к врачу проходит несколько месяцев или даже год. В отдельных случаях заболевание прогрессирует быстро. Могут присутствовать симптомы интоксикации. Иногда больных беспокоит кожный зуд. Последний признак не относится к плохим прогностическим факторам и не относится к общим В-симптомам.

**Диагноз.** Сложности при постановке диагноза появляются в случае отсутствия увеличения периферических лимфоузлов, удобных для биопсии с последующим гистологическим исследованием. Если увеличены только лимфоузлы средостения или парааортальные лимфоузлы, дебют заболевания можно пропустить. В таких ситуациях больной может обратиться с неспецифическими жалобами на общую утомляемость, повышение температуры, похудание, боли в грудной клетке, тахикардию и т.д. При подозрении на лимфому у пациента должен быть тщательно собран анамнез, проведен осмотр с пальпацией всех доступных лимфоузлов, печени и селезенки, выполнен клинический и биохимический анализ крови, проведена КТ и ПЭТ/КТ. Последняя является обязательным методом исследования, так как на полученных данных строится терапевтическая тактика. Выполняется биопсия измененного лимфоузла с гистологическим и обязательным иммуногистохимическим исследованием.

Биопсия костного мозга выполняется, если установлена распространенная стадия заболевания и не выполнено ПЭТ-исследование.

**Дифференциальная диагностика.** Дифференцировать ЛХ необходимо практически от всех состояний, сопровождающихся лимфоаденопатией. В первую очередь исключают наиболее часто встречающиеся причины лимфоаденопатий — бактериальные и вирусные инфекции. Во всех сомнительных случаях или при первичном подозрении на опухолевый процесс ответ необходимо искать с помощью морфологического исследования.

**Лечение.** В зависимости от выбора терапевтической тактики, все больные могут быть разделены на 3 основные группы:

- Ранняя стадия с хорошим прогнозом: Стадии I+IIA и B без факторов риска.
- Ранняя стадия с промежуточным прогнозом: Стадии I+II A и B с факторами риска.
- Распространенная стадия: стадии III +IV.

В качестве первой линии терапии в мире используют два режима лечения: *ABVD* или *BEACOPP*. В США и на юге Европе принято проводить *ABVD* (доксорубицин 25 мг/м<sup>2</sup>, блеомицин 5-10 мг/м<sup>2</sup>, винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> и дакарбазин 375 мг/м<sup>2</sup>, все препараты вводятся в первый и 15-ый день, циклы повторяются каждые 28 дней, всего 6-8 циклов) при любых стадиях заболевания. В Германии и России при наличии неблагоприятных факторов риска и при распространенных стадиях заболевания чаще проводят режим *BEACOPP* в усиленной модификации (блеомицин 10 мг/м<sup>2</sup> в день 1, этопозид 200 мг/м<sup>2</sup> в дни 1-3, доксорубицин 35 мг/м<sup>2</sup> в день 1, циклофосфамид 1200 мг/м<sup>2</sup> в день 1, винкристин 1.4 мг/м<sup>2</sup> в день 8, прокарбазин 100 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 7-ой день, преднизолон 40 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 14-ый день). Схема *ABVD* менее эффективна и менее токсична. *BEACOPP* более эффективна и более токсична. Для уменьшения токсичности при сохраненной эффективности разработан новый режим лечения для первой линии: *AVD+брентуксимаб*

*ведотин* (1.2 мг/кг). Важным достижением последних лет является внедрение риск-адаптированной и ПЭТ-адаптированной стратегии индукционной терапии. При достижении ПЭТ-негативного статуса после 2-ого цикла, можно уменьшить цитостатическую нагрузку путем уменьшения количества циклов терапии или замены более токсичного режима *BEACOPP* на *ABVD*.

Такой подход позволяет излечить более 90% больных с хорошим прогнозом, приблизительно 85% больных с промежуточным прогнозом и от 67% до 85% больных с распространенными стадиями ХЛ. При выборе метода лечения необходимо учитывать возраст больного, а также наличие или отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. В лечении ранних стадий сохраняется актуальность лучевой терапии. У пациентов, которым проведена ЛТ на область ПЭТ-позитивных очагов, рецидивы встречаются реже.

Несмотря на хорошие в целом результаты лечения ЛХ, у 20-30% больных встречаются рецидивы заболевания или выявляется резистентность к проводимой терапии. В таких случаях лечением выбора становится высокодозная полихимиотерапия под защитой аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. По данным разных авторов такая тактика может привести к длительным ремиссиям более 5 лет у 40-60% больных. Обычно перед высокодозной полихимиотерапией с целью уменьшения опухолевой массы и определения чувствительности опухоли к цитостатикам проводят 1 или 2 цикла циторедуктивной терапии. У пациентов с высоким риском рецидива после *аутоТГСК* проводят консолидирующую терапию *брентуксимабом ведотином*. При рецидиве после аутоТГСК или в случае резистентного течения ЛХ эффективна иммунотерапия. Преимуществом иммунотерапии является отсутствие перекрестной резистентности с химиотерапией и лучевой терапией. К иммунотерапии относится лечение ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) (например, *ниволумабом* или *пембролизумабом*), аллоТГСК и *CAR-T терапия*. ИКТ представляют собой моноклональные антитела человеческого иммуноглобулина типа G4, которые выборочно ингибируют активность мембранного белка PD-1,

связываясь с его рецептором. Имеющиеся доклинические исследования показали, что клетки БРШ используют сигнальный путь PD-1 как способ уклонения от иммунного надзора. Эффективность ниволумаба составляет около 70% общего ответа и 22% -полного ответа. Продолжительность ответа может быть длительная. *Ниволумаб*, также как брентуксимаб, может служить «мостиком» к аллоТГСК. Отличительной чертой ниволумаба являются аутоиммунные осложнения. Они могут возникать в любых органах и тканях. Но в подавляющем большинстве случаев, осложнения не угрожают жизни пациентов и легко купируются кортикостероидами.

В последние 10 лет у больных ЛХ стали использовать *аллоТГСК*. Механизм действия *аллоТГСК* объясняется эффектом «трансплантат-против-лимфомы». Первый этап лечения состоит из трансплантации аллогенных, совместимых или наполовину совместимых (гапло-) по системе гистосовместимости, гемопоэтических стволовых клеток. При этом с целью обеспечения приживания донорского трансплантата проводят подготовку (кондиционирование) больного химиотерапевтическими режимами со сниженной интенсивностью. Такие режимы, как правило, удовлетворительно переносятся даже пациентами с большим количеством циклов химиотерапии в анамнезе. Второй этап (при необходимости) состоит из инфузий донорских лимфоцитов, который преследует цель усилить противоопухолевый эффект трансплантата. *Аллогенная ТГСК* при ЛХ показывает 5-летнюю выживаемость у половины пациентов. Однако количество осложнений, связанных с трансплантацией, может быть большим. Поэтому решение об аллоТГСК необходимо принимать очень взвешенно с учетом всех возможных позитивных и негативных факторов. После внедрения в клиническую практику профилактики «реакция-трансплантат-против-хозяина» с помощью посттрансплантационного циклофосфана количество осложнений уменьшилось, и посттрансплантационная летальность снизилась до 10%. Рецидивы заболевания – это одна из проблем после проведения аллоТГСК при лимфомах. Для их профилактики активно используются

инфузии донорских лимфоцитов и терапия брентуксимабом ведотином. Возможность применения ингибиторов иммунных контрольных точек после *аллоТГСК* в настоящее время активно изучается. Таким образом, ЛХ, которая была абсолютно фатальным заболеванием еще 40 лет назад, стала излечимой у подавляющего числа больных.

## **ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ**

**Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)** - это В-клеточная опухоль из мелких лимфоидных клеток. В классификации ВОЗ 2016 года подчеркнуто, что ХЛЛ и лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) биологически представляют собой одну опухоль. Отличие между ними в том, что при ХЛЛ в крови имеется значительный лимфоцитоз (>5000 моноклональных В-лимфоцитов), тогда как при ЛМЛ лимфоцитоза нет, а имеется поражение лимфатических узлов, селезенки, костного мозга. ХЛЛ может предшествовать состоянию, которое называется моноклональный В-клеточный лимфоцитоз. Он отличается от ХЛЛ тем, что количество клональных В-клеток в периферической крови не превышает 5000 клеток в мкл, нет увеличенных лимфоузлов и нет клинических симптомов заболевания. Ежегодный риск трансформации моноклонального В-клеточного лимфолейкоза в ХЛЛ составляет 1%-2%.

ХЛЛ является самым частым видом лейкозов у взрослых. Заболеваемость составляет 4 случая на 100000 в год, резко увеличиваясь с возрастом, и достигает более 30:100000 для лиц старше 80 лет. Средний возраст на момент диагностики заболевания в европейских странах составляет 69 лет, в США - 72, в России - 65 лет, что возможно связано с меньшей продолжительностью жизни в России.

**Этиология** ХЛЛ не отличается от таковой при других лимфомах.

В основе **патогенеза** лежит клональная экспансия CD5 позитивных В-клеток в крови, костном мозге и лимфоидной ткани. ХЛЛ делится на две большие подгруппы в зависимости от присутствия соматической гипермутации вариабельной части тяжелой цепи иммуноглобулина (IgHV).

Пациенты с мутированным ХЛЛ имеют лучший прогноз, чем пациенты с немутированным ХЛЛ. Для ХЛЛ характерен ряд генетических поломок, которые ассоциируются с клиническим течением заболевания. Наиболее частой цитогенетической поломкой при ХЛЛ является делеция 13q14, встречается в 50-60%. В большинстве случаев аберрация наблюдается в одном аллеле при мутированном ХЛЛ. В целом del13q14 ассоциируется с хорошим прогнозом. Трисомия 12 хромосомы выявляется у 15% пациентов и ассоциируется с промежуточным риском. Но если параллельно имеется мутации в NOTCH1, то прогноз ухудшается. Более того, пациенты с трисомией 12 имеют более высокий риск трансформации в синдром Рихтера. Делеция 11q22–23 (del11q) диагностируется в 15% случаев. В результате происходит потеря гена ATM, кодирующего соответствующую киназу, участвующую в ответе на повреждение ДНК. Около 25% с del11q имеют мутацию во втором аллеле и ассоциируется с неблагоприятным риском. Делеция 17p13 наблюдается у 10% пациентов и часто встречается при немутированном варианте ХЛЛ. Del17p обычно вовлекает короткое плечо 17ой хромосомы, что ведет к потере гена супрессора опухоли TP53. Мутации гена TP53 во втором аллеле бывают в 80%. Инактивация гена TP53 приводит к быстрому прогрессированию ХЛЛ и плохому прогнозу. Дополнительно к вышеперечисленным большим хромосомным аберрациям выявлены драйверные мутации в довольно большом количестве генов: SF3B1, ATM, TP53, NOTCH1, POT1, CHD2, XPO1, BIRC3, BRAF, MYD88, EGR2, MED12, FBXW7, ASXL1, KRAS, NRAS, MAP2K1, NFKBIE, TRAF3 и DDX3X. Из них по 10% приходится на SF3B1 и NOTCH1. В целом, все генетические мутации могут касаться нескольких сигнальных путей, таких как NOTCH1, сигнального пути В-клеточного рецептора, последовательности ответов на повреждение ДНК-структуры, генома/хроматина, РНК и рибосомального процессинга, воспалительных путей, NF-κB сигналинга, клеточного цикла и апоптоза. Нарушение регуляции этих биологических сигналов лежит в основе лейкозогенеза при ХЛЛ. Возможно, что первое онкогенное событие

происходит на уровне В-клеток-предшественников или на уровне гемопоэтической стволовой клетки. В дальнейшем происходит клональная эволюция. С каждым рецидивом могут появляться и становиться ведущими новые патологические клоны, что отражается на течении заболевания и ответе на лечение.

Иммунофенотип опухолевых клеток при ХЛЛ включает: CD19+, CD5+, CD23+, CD79b+dim, CD20+dim, CD22+dim, sIgdim, CD81+dim, CD160dim. Также необходима рестрикция легких цепей иммуноглобулина (каппа или лямбда).

**Существует две системы стадирования ХЛЛ.** Одну систему предложил **Rai**. В ней различают 5 стадий ХЛЛ (Rai R., 1975):

Стадия 0 - абсолютный лимфоцитоз, продолжительность жизни - 10-12 лет.

Стадия 1 - лимфоцитоз + лимфаденопатия — продолжительность жизни 6-8 лет.

Стадия 2 - лимфоцитоз + лимфаденопатия + гепатоспленомегалия - продолжительность жизни до 4 лет.

Стадия 3 - присоединение анемии менее 110 г/л — продолжительность жизни до 2 лет.

Стадия 4 - присоединение тромбоцитопении менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  — продолжительность жизни до 2 лет.

Вторая система была разработана **Binet** (Binet J.L., 1981):

А стадия - лимфоцитоз + лимфаденопатия менее 3 зон;

В стадия - более 3 зон поражения лимфоузлов;

С стадия - анемия менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  или тромбоцитопении менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Обе системы равноценны и могут использоваться в клинической практике.

Для определения **прогноза** ХЛЛ у конкретного пациента разработан международный прогностический индекс на основании анализа выживаемости 3472 пациентов, включенных в восемь исследований, проводившихся в Европе и США. Индекс основан на пяти параметрах:

1. Наличие TP53 (17p) - 4 балла



2. Статус IgVH: без мутаций - 2 балла
3. В2М, мг/л > 3,5 - 2 балла
4. Стадия В/С по Binet или I – IV по Rai - 1 балл
5. Возраст > 65 лет - 1 балл

Возможные значения шкалы от 0 до 10.

Каждому из этих показателей присвоен балл, отражающий отношение рисков прогрессии или смерти. МПИ для ХЛЛ позволяет разделить пациентов на четыре группы в зависимости от риска: низкий риск (0 - 1 балл), промежуточный риск (2 - 3 балла), высокий риск (4 - 6 баллов) и очень высокий риск (7 - 10 баллов).

Характерные для ХЛЛ аутоиммунные анемии и аутоиммунные тромбоцитопении не влияют на стадию ХЛЛ.

**Диагностика** больного ХЛЛ включает определение иммунофенотипа лейкозных клеток периферической крови, КТ шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза с измерением опухолевых очагов; биопсию костного мозга; определение ЛДГ; определение бета2 микроглобулина, генетическое исследование методом кариотипирования, методом FISH определяются типичные для ХЛЛ цитогенетические поломки, методом полимеразно-цепной реакции определяют наличие или отсутствие мутации IgHV.

#### **Критерии IwCLL 2008 для начала терапии:**

1. Один или более симптомов интоксикации:
  - потеря веса > 10% массы тела за 6 месяцев;
  - слабость (ЕСОG >= 2, нетрудоспособность);
  - субфебрильная лихорадка без признаков инфекции;
  - ночные поты, сохраняющиеся более месяца без признаков инфекции.
2. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга.
3. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону.
4. Большие размеры селезенки (> 6 см ниже реберной дуги)

5. Массивная и нарастающая лимфаденопатия.

6. Время удвоения лимфоцитов (ВУЛ) менее 6 месяцев.

В 30% случаев заболевание протекает очень спокойно. Количество лимфоцитов увеличивается очень медленно. Симптомы интоксикации отсутствуют. Общее состояние остается хорошим. Такое состояние благополучия может продолжаться много лет. Поэтому тактика выжидательного наблюдения представляется оправданной.

**Лечение.** ХЛЛ остается неизлечимым заболеванием. При выборе терапевтической тактики необходимо учитывать цитогенетические характеристики опухоли (del 17p и мутации TP53) и мутационный статус гена IgHV, состояние пациента (возраст, соматический статус, сопутствующие заболевания), возможные противопоказания к конкретным препаратам, продолжительность ответа на ранее проводимую терапию, а также ее токсичность.

Для группы молодых пациентов (младше 60-65 лет) с хорошим общесоматическим статусом с мутированным статусом IgHV и отсутствием del17 в качестве терапии первой линии может быть выбрана полихимиотерапия, основанная на *флюдарабине* (FCR- *флюдарабин*, *циклофосфамид* и *ритуксимаб*). Альтернативой является терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона (ибрутинибом, акалабрутинибом), блокатором белка BCL-2 (*венетоклакс*). Следует помнить, что ибрутиниб вызывает перераспределительный лимфоцитоз, который может сохраняться несколько месяцев.

У молодых пациентов с неблагоприятными цитогенетическими поломками ХТ не применяют ввиду неэффективности. У этой группы пациентов терапией выбора являются таргетные препараты.

Пациенты старшего возраста без неблагоприятных биологических признаков могут в качестве первой линии получать иммунохимиотерапию, основанную на флюдарабине со снижением доз препаратов (режим *FCR-lite*). Хороший контроль над заболеванием дает терапия препаратом *бендамустин*

в сочетании с *ритуксимабом*, а также *хлорбутин* в сочетании с *обинутузумабом*. Но терапией выбора у пожилых пациентов, как с наличием неблагоприятных цитогенетических поломок, так и без них, являются таргетные препараты: ингибиторы сигнальных путей В-клеточного рецептора и блокаторы BCL-2. По сравнению с иммунохимиотерапией, таргетные препараты лучше переносятся, принимаются внутрь. Неудобство представляет необходимость постоянного или длительного приема лекарств. При выборе таргетного препарата необходимо учитывать спектр токсичности и наличие сопутствующих заболеваний. Так, *ибрутиниб* может вызывать нарушения ритма. Кроме того, препарат нельзя назначать совместно с *варфарином*, так как он может вызывать повышенную кровоточивость.

У пациентов старческого возраста с серьезными декомпенсированными сопутствующими заболеваниями целью лечения будет поддержание приемлемого качества жизни. Поэтому лечебная тактика должна быть направлена на сдерживание прогрессирования ХЛЛ минимально токсичными препаратами. Таким пациентам можно назначить хлорбутин в монорежиме или в сочетании с антиCD20 моноклональными антителами.

При рецидиве заболевания пациентам назначают альтернативные таргетные препараты, которые не применяли в качестве первой линии терапии. Изучаются комбинации таргетных препаратов.

Единственным методом лечения, имеющим излечивающий потенциал у пациентов молодого возраста с рецидивами и резистентными формами ХЛЛ, является аллоТГСК. Для ее осуществления необходимо иметь показания, отсутствие противопоказаний и иметь подходящего совместимого донора. АллоТГСК приводит к излечению в среднем от 40 до 60% пациентов (Hallek M., 2019).

Следует помнить, что во время первой и последующих линий терапии пациентам требуется адекватная сопроводительная терапия (антибактериальная, противовирусная, противогрибковая). При низком

уровне иммуноглобулинов (менее 5 г/л) и частых инфекционных осложнениях может потребоваться введение иммуноглобулинов.

Профилактики ХЛЛ не существует.

### **Тактика ведения пациентов при синдроме Рихтера**

Подозрение на синдром Рихтера основывается на клинических данных:

- прогрессирующий рост лимфатических узлов;
- лихорадка, устойчивая к антибиотикам и антимикотикам;
- существенная потеря веса;
- высокий уровень ЛДГ.

Все эти признаки могут выявляться у больных, не имеющих трансформированной опухоли, поэтому рекомендовано обязательное выполнение биопсии. Полезным может быть выполнение ПЭТ/КТ. При ХЛЛ метаболическая активность опухолевых очагов обычно низкая. Появление интенсивного накопления радиофармпрепарата может свидетельствовать о трансформации. Стандартизованный уровень захвата (SUV) ДФГ, позволяющий выявить синдром Рихтера, не определен. Но есть свидетельства, что при уровне SUV более 5 вероятность синдрома Рихтера достигает 50%- 90%. Сложность состоит в том, что ПЭТ не позволяет отличить синдром Рихтера от инфекции или другой гематологической опухоли. Главным фактором прогноза у пациентов с синдромом Рихтера является клональная связь с исходным клоном ХЛЛ. Если такая связь не прослеживается, то прогноз неблагоприятен. Медиана продолжительности жизни после установления диагноза составляет 6 - 24 месяцев. Для лечения используют режимы для агрессивных В-клеточных лимфом.

При сохранении клона ХЛЛ выбором может быть *R-CHOP* + *ибрутиниб*. У пациентов с Ходжкинской трансформацией могут применяться режимы *ABVD* или *BEACOPP*.

Контроль.

**Задача №1.72-**х летняя женщина пришла к участковому терапевту с жалобами на прогрессирующую слабость и потерю веса на 8 кг за последние

3 месяца. В этот период у нее были эпизоды лихорадки и ночная потливость. При осмотре у пациентки выявлены увеличенные безболезненные шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы максимальным размером до 2-х см. Печень и селезенка пальпируются на 3 см ниже реберной дуги. В периферической крови выявлено увеличенное количество лейкоцитов:  $103 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов  $90 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты  $150 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 110 г/л, есть разрушенные лимфоциты, которые выглядят как артефакты.

Какое исследование следует выполнить в первую очередь для постановки диагноза?

1. Цитогенетическое исследование костного мозга
2. ПЭТ/КТ всего тела
3. Иммунофенотипическое исследование лимфоцитов крови\*
4. Биопсию лимфоузла

**Задача №2.** Мужчина 71 года пришел на диспансеризацию. Жалоб нет. Имеется гипертоническая болезнь и рефлюкс-эзофагит. Постоянно принимает метопролол. Не курит и не злоупотребляет алкоголем. При осмотре:  $t=36.3^\circ\text{C}$ , пульс 75/мин, АД=135/87мм рт.ст. Каких-либо отклонений при осмотре не выявлено.

Клинический анализ крови: гематокрит 43%, гемоглобин 145г/л, лейкоциты  $32 \times 10^9/\text{л}$ , сегментоядерные нейтрофилы 22%, базофилы 1%, эозинофилы 2%, лимфоциты 74%, моноциты 1%, тромбоциты  $190 \times 10^9/\text{л}$ . В мазке крови видны зрелые малые лимфоциты, есть тени Гумпрехта.

Проточная цитометрия: В-клетки: CD19+, CD20+, CD5+ и CD23+.

Установлен диагноз ХЛЛ, А стадия по Binet.

Определите терапевтическую тактику:

1. динамическое наблюдение\*
2. иммунохимиотерапия с включением моноклональных антиCD20 – антител
3. монотерапия антиCD20 –моноклональными антителами

#### 4. трансплантация костного мозга

**Задача №3.** 21-летняя молодая женщина обратилась к врачу с жалобами на сильный кашель и потерю веса. При осмотре выявлены расширенные вены на передней грудной стенке. Периферические лимфоузлы не увеличены. При рентгенографии грудной клетки выявлен правосторонний плеврит и расширенное средостение. ПЭТ/КТ исследование показало наличие опухолевого очага в переднем средостении 11 см в наибольшем измерении с SUVmax 24.1 и увеличение бифуркационных лимфоузлов и лимфоузлов в корне правого легкого. Выполнена трепанбиопсия костного мозга: патологии не выявлено. Ниже диафрагмы увеличенных лимфоузлов не обнаружено. Медиастиноскопия с биопсией опухолевого очага показала диффузную лимфоидную пролиферацию атипичных клеток среднего размера позитивных CD20, CD79A, PAX5, CD30 (dim), MUM1, BCL2, и BCL6 позитивных и CD10, BCL1, и EBER – негативных. FISH- метод показал отсутствие MYC, BCL2, BCL6 – перестроек. Какой диагноз вы поставите?

1. Лимфома Ходжкина
2. Первичная медиастинальная лимфома\*
3. Диффузная В-крупноклеточная лимфома, неутонченная
4. Фолликулярная лимфома
5. Рак легких

**Задача №4.** Молодой человек 18-ти лет госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит в связи с болями в правой подвздошной области. В анализе крови выявлен лейкоцитоз  $25 \times 10^9/\text{л}$ , анемия с гемоглобином 100 г/л, тромбоциты  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Выполнено УЗИ брюшной полости и малого таза. В правой подвздошной области обнаружен патологический мягкотканый конгломерат размерами около 8 см. Также были выявлены увеличенные внутрибрюшные лимфоузлы. Признаков острой кишечной непроходимости не было. Лапароскопическим

методом сделана биопсия образования. На основании гистологического и иммуногистохимического исследования поставлен диагноз лимфомы Беркита. Проведено дополнительное обследование: ПЭТ/КТ всего тела, трепан биопсия костного мозга, исследование спинно-мозговой жидкости. Выявлено поражение костного мозга лимфомой.

Какую терапевтическую тактику вы выберете?

1. Лучевая терапия на область опухолевого образования и увеличенных внутрибрюшных лимфоузлов
2. Хирургическое лечение: удаление опухоли
3. Полихимиотерапия с ритуксимабом по протоколу R-CHOP
4. Интенсивная блоковая химиотерапия с включением ритуксимаба и профилактикой нейролейкоза\*

**Задача №5.** Пациентку 60-ти лет периодически беспокоили боли в эпигастральной области в течении последнего года после еды. На фиброгастроскопии выявлена язва желудка размером до 1.5 см на фоне гиперемированной слизистой желудка. При гистологическом исследовании поставлен диагноз МАЛЬТ-лимфомы. Клинический анализ крови был в норме. Увеличения лимфоузлов при КТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза не выявлено. Печень и селезенка не увеличены.

Какие дополнительные исследования необходимо выполнить?

1. Исследование на *Helicobacter pylori*\*
2. Исследование на *Chlamydia psittaci*
3. ПЭТ/КТ всего тела
4. Эндоскопическое УЗИ желудка

Список литературы

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. – М.: Медицина, 2007. - 1120 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М., 2019, МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России, 250 с.
3. Гематология: руководство для врачей/ под ред.Н.Н.Мамаева – СПб.:СпецЛит,2019.- 639 с.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний/ под ред. Акад. И.В.Поддубной, акад. В.Г.Савченко – М.: ООО «БукиВеди», 2018.- 356с. Савченко В.Г., 2018.
5. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 329, N 14. – P. 987-994
6. S. H. Swerdlow, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19; 127(20): 2375–2390
7. C.Casulo et al. How I treat early-relapsing follicular lymphoma. Blood. 2019 Apr 4;133(14):1540-1547.
8. dePádua Covas LA et al. Risk adapted approach: How to treat splenic marginal zone lymphoma in resource-poor settings? - The real-life experience of a Brazilian cancer treatment center// BMC Cancer. 2020;20(1):717.
9. M. Raderer et al. How I treat MALT lymphoma: 'a subjective interpretation of the gospel according to Isaacson....' ESMO Open. 2020 Jul;5(4):e000812
10. Schmitz R. et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma // N Engl J Med. 2018; 378 (15): 1396-1407.
11. JW Friedberg. How I treat double-hit lymphoma. Blood. 2017 Aug 3;130(5):590-596.



12. F.Nadeu et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. *Blood*. 2020 Sep 17;136(12):1419-1432.
13. M.Ghielmini et al. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009;114(8):1469-76.
14. M.Roschewski et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 1;38(22):2519-2529.
15. Moskowitz A.J. et al. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2014 Apr 24;123(17):2636-44.
16. D. Re et al. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 10;23(26):6379-86.
17. Moccia A.A. et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3383.
18. von Keudell G et al. Novel therapeutic agents for relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(1):105-112.
19. Davi F. et al. Immunoglobulin gene analysis in chronic lymphocytic leukemia in the era of next generation sequencing. *Leukemia*. 2020 Oct;34(10):2545-2551.
20. Molica S. et al. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) associated with chronic lymphocytic leukemia in the current era of targeted therapy. *Leuk Res*. 2016 Nov;50:31-36.
21. Hallek M et al., iwCLL guidelines for diagnosis, indication for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131:2745-2660
22. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019 Nov;94(11):1266-1287.
23. Bossi E. et al. Phase two study of crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive anaplastic large cell lymphoma relapsed/refractory to chemotherapy. *Am J Hematol*. 2020 Aug 18.