

УДК 616-006.441.04:001.33

**Д.Ф. Глузман, И.А. Крячок,
М.П. Завелевич, С.В. Коваль**

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СЕМИНАР ПО ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

*Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, г. Киев,
Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев*

18–19 мая 2012 г. в Киеве состоялся проведенный под эгидой Европейской гематологической ассоциации (ЕНА) и Европейской школы гематологии (ESH) 24-й гематологический образовательный семинар, посвященный вопросам диагностики и лечения лимфоидных новообразований (Type II Hematology Tutorial. Focus on Lymphoid Malignancies). Среди 75 участников семинара, представителей Украины, России, Сербии, Эстонии, Таиланда, были клиницисты-гематологи и онкологи, специалисты по лабораторной и экспериментальной гематологии, врачи и интерны, проявляющие интерес к проблемам современной онкогематологии.

Тесная связь между ЕНА и ESH, сотрудничающими в течение многих лет при выполнении основных проектов в области непрерывного медицинского образования (СМЕ), была организационно оформлена в 2008г. при создании Объединенного исполнительного комитета (JES), в который вошли профессора E. Gluckman и V. Löwenberg (ESH), W. Fibbe и R. Foa (ЕНА). Задачей JES стала организация научных рабочих совещаний и образовательных семинаров по важнейшим аспектам фундаментальных, трансляционных и клинических исследований.

Программа семинаров (Hematology Tutorials) включает пленарные лекции по актуальным вопросам ведущих специалистов, интерактивный разбор клинических случаев и их оценку слушателями на основе личного опыта и полученных знаний.

Подобный семинар, основным организатором и председателем которого был проф. S. McCann, проводился в Украине впервые. В лекциях экспертов из Италии (проф. R. Foa, проф. G. Gaidano), Швеции (проф. E. Kimby), Великобритании (проф. C. Dearden), Ирландии (проф. E. Vandenberghe) и представителей Украины (д-р мед. наук И.А. Крячок, проф. Д.Ф. Глузман) были изложены вопросы, связанные с со-

временными представлениями о морфологии, патогенезе, диагностике и лечении лимфоидных новообразований.

Представленные на Семинаре лекции подверглись детальному обсуждению. Слушателями было задано много вопросов, касающихся различных и достаточно противоречивых аспектов современной гематологии и гематопатологии. Совместными усилиями были намечены перспективные пути дальнейших исследований. Анонсировано проведение 25-го семинара “Современный прогресс в диагностике и лечении лимфоидных опухолей” 16–17 ноября 2012 г. в г. Лодзи (Польша) и 26-го семинара “Миелодиспластические синдромы” 27–28 октября 2012 г. в г. Лиссабоне (Португалия). Тезисы прочитанных на семинаре лекций приведены ниже.

Д.Ф. Глузман (Украина) КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ ЛИМФОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Лимфоидные новообразования являются опухолями иммунной системы, возникающими из В-, Т-лимфоцитов и редко из клеток-естественных киллеров (ЕК-клеток). Это чрезвычайно гетерогенная группа заболеваний, включающая различные гистологические формы, с разными биологическими и молекулярно-генетическими признаками и клиническими проявлениями (с поражением лимфатических узлов и экстранодальные), характером роста (локализованным и диссеминированным), реакцией на терапию.

История изучения и классификации опухолей лимфоидной ткани весьма продолжительная, сложная и противоречивая. До последнего времени наиболее широко использовались Кильская классификация неходжкинских лимфом и так называемая Рабочая формулировка для клинического применения. В 1994 году после истинно революционных событий в иммунологии (создание гибридомной технологии получения моноклональных антител и познание молекулярно-генетических основ развития лимфоидных новообразований) Международной группой по изучению лимфом (ILSG), в состав которой входили ведущие гематопатологи мира, были сформулированы новые подходы, положенные в основу усовершенствованной классификации указанной группы новообразований — Revised European-American Lymphoma (REAL) classification. После некоторых дополнений она была трансформирована в классификацию ВОЗ, представленную в вышедшем под редакцией E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman руководстве “Pathology and Genetics of Tumours

of Haematopoietic and Lymphoid Tissues". Lyon: IARC, 2001. 351 p.

Последнее, 4-е издание классификации ВОЗ, содержащее более полную информацию, полученную на основе трансляционных исследований, включает новые критерии выделения отдельных форм и подвариантов заболеваний на основе комбинированного использования результатов морфологических, иммунофенотипических, цитогенетических исследований и учета клинических признаков ("WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues". Lyon: IARC Press, 2008. 439 p. Под ред. S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al.). В разработке классификации ВОЗ 2008г. принимали участие более 130 гематопатологов из 22 стран. Выделяемые в соответствии с новой классификацией ВОЗ опухоли из В-, Т- и ЕК-клеток по многим признакам напоминают соответствующие стадии дифференцировки их нормальных аналогов. Распознают новообразования, возникающие из клеток-предшественников, имеющие вид бластов, и опухоли из зрелых (периферических) лимфоцитов.

В лекции был представлен опыт, накопленный сотрудниками Отдела иммуноцитохимии и онкогематологии ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины по изучению цитоморфологии, цитохимии и иммунофенотипа патологических клеток при различных формах опухолевых заболеваний лимфоидной ткани. Ежегодно в функционирующей на базе Отдела Референтной лаборатории диагностические исследования на современном уровне выполняются у 2000–2500 больных, находящихся в лечебных учреждениях г. Киева, АР Крым и 20 областей Украины, проводятся семинары для врачей-гематологов, онкологов и клинических лаборантов, издаются методические материалы.

И.А. Крячок (Украина) ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — наиболее частая форма лейкозов. Заболеваемость составляет 4,2 на 100 000 населения в год. Средний возраст больных при установлении диагноза — 72 года. Принципы диагностики ХЛЛ были пересмотрены Международной Рабочей Группой в 2008 г. Критериями установления диагноза ХЛЛ является обнаружение в периферической крови более $5 \cdot 10^9$ /л моноклональных В-лимфоцитов в течение 3 мес. Для патологических лимфоцитов характерен aberrантный иммунофенотип с коэкспрессией CD19, CD23 и CD5 антигенов, слабой экспрессией CD20.

Существует две системы стадирования ХЛЛ — Rai и Binet, по которым также осуществляется распределение больных по группам риска — низкий (стадии 0 по Rai, А по Binet), промежуточный (стадии I/II по Rai, В по Binet) и высокий (стадии III/IV по Rai или С по Binet). Преимуществом

данных систем является их простота для широкого применения, они являются основой для определения прогноза и принятия решения о начале терапии. Однако в связи с неоднородностью течения болезни в пределах одной группы появилась потребность в новых прогностических факторах. Данные факторы можно разделить на следующие группы: клинические характеристики, лабораторные параметры, генетические маркеры и суррогатные маркеры.

Время удвоения лимфоцитов менее 12 месяцев, высокий уровень β_2 -микроглобулина, растворимого CD23 значительно ухудшает прогноз и общую выживаемость. Медиана выживаемости у пациентов при наличии мутаций генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgVH) вдвое больше по сравнению с пациентами с отсутствием мутаций генов. Высокий уровень экспрессии ZAP-70 и CD38 также отягощает прогноз болезни.

Цитогенетические аномалии определяются в 80% случаев при исследовании методом FISH. Наиболее негативное значение имеет делеция 17 хромосомы, где расположен ген p53. Отмечено, что в 5% случаев встречается мутация p53 без делеции 17 хромосомы. Наличие данной аномалии является чрезвычайно важным при определении тактики лечения пациента.

Не все больные с ХЛЛ требуют немедленного начала терапии. Для некоторых из них периодическое наблюдение может быть хорошей опцией в течение некоторого времени. Показаниями для начала терапии являются: стадия болезни С по Binet, или стадия III или IV по Rai; стадия В по Binet или I-II по Rai при нарастании спленомегалии и лимфаденопатии.

В последние годы существенные достижения в лечении больных были достигнуты при применении монотерапии мкАт или при комбинированном использовании мкАт с различными химиопрепаратами. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность в достижении полной ремиссии у пациентов с ХЛЛ комбинации ритуксимаба с флударабином и циклофосфамидом (R-FC). Трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток позволяет достичь длительной бессобытийной выживаемости у больных ХЛЛ и с del 17p при удовлетворительном соматическом статусе. Определенную эффективность продемонстрировал алемтузумаб в лечении пациентов с ХЛЛ при наличии del 17p или мутаций P53. Использование офатумумаба — человеческого мкАт к другому эпитопу антигена CD20 оказалось эффективным при рефрактерной форме ХЛЛ, повышая приблизительно на 50% продолжительность выживаемости больных. И, наконец, проходят клинические испытания все большее количество так называемых "малых молекул", что позволяет надеяться в будущем на трансформацию ХЛЛ в заболевание, контроль над которым удастся удерживать в течение длительного периода времени.

**F. De Angelis, R. Foa (Италия)
ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА**

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является вторым по частоте (после диффузной В-крупноклеточной лимфомы) типом неходжкинских лимфом (НХЛ) в западных странах. ФЛ составляют до 20% всех НХЛ и около 70% всех индолентных лимфом. Средний возраст больных при установлении диагноза составляет около 60 лет. До применения современных методов терапии отмечалась высокая смертность больных с ФЛ на протяжении первых 5 лет после установления диагноза. В настоящее время средняя выживаемость пациентов составляет около 8–10 лет. Почти в 85% случаев в патологических клетках при ФЛ обнаруживается специфическая транслокация t(14;18), приводящая к гиперэкспрессии белка BCL2, являющегося членом семейства антиапоптотических белков.

ФЛ характеризуется фолликулярным характером роста, состоит из centroцитов (клеток малого и среднего размера) и centroбластов (крупных клеток). Экспертами ВОЗ предложена трехступенчатая система гистологического градирования (стадии I–III) ФЛ, основанная на подсчете абсолютного количества centroбластов в неопластических фолликулах. Клиническая агрессивность опухолей данного типа возрастает при увеличении количества centroбластов.

Весьма частым является поражение костного мозга (в 70% случаев) с наличием паратрабекулярных лимфоидных инфильтратов. Вовлечение в патологический процесс других органов наблюдается редко.

На поверхностных мембранах клеток ФЛ отмечается моноклоновая экспрессия одного из типов легких цепей иммуноглобулинов, антигенов CD19, CD20, CD10, CD22 и белка BCL2. Антигены CD5 и CD23 не выявляются. В большинстве случаев обнаруживается клональная перестройка генов тяжелых цепей иммуноглобулинов.

В последние десятилетия применение ряда терапевтических протоколов (алкилирующих агентов; комбинированной химиотерапии с или без доксорубина или флударабина; лучевой терапии) привело к улучшению показателей выживаемости больных с ФЛ, а показатели полного ответа составляют 65–85%. Использование анти-CD20-мкАт (ритуксимаба) привело к значительному улучшению выживаемости пациентов с ФЛ. Прогноз у больных с ФЛ во время установления диагноза оценивается на основе Международных прогностических индексов для ФЛ (FLIPI-1, FLIPI-2), учитывающих такие факторы как возраст больного, стадия болезни, количество вовлеченных в процесс экстранодальных зон, уровень гемоглобина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови.

Подходы к терапии определяются наличием симптомов заболевания. Раньше диссеминиро-

ванные формы ФЛ с тенденцией к развитию рецидивов считались инкурабельными. Сейчас у больных с локализованной ФЛ в 50% случаев удается добиться ремиссии. В соответствии с современной концепцией у больных ФЛ в I–II стадии при наличии симптомов не следует придерживаться выжидательной стратегии. Золотым стандартом для этой группы больных является лучевая терапия в дозе 30–36 Гр. При лечении больных в III–IV стадии болезни приходится учитывать системные проявления болезни: большой размер опухоли, наличие экстранодальных поражений, экссудатов в серозных полостях, цитопении, обусловленной поражением костного мозга, вовлечением в процесс селезенки, развитие фазы лейкемизации, показатели СОЭ выше 20 мм/час, высокий уровень ЛДГ в сыворотке крови.

В течение многих лет стандарт первой линии терапии базировался на применении алкилирующих препаратов, часто в комбинации, включавшей винбластин, антрациклина, или на протоколах, основанных на использовании флударабина. В последних исследованиях была подтверждена эффективность ритуксимаба в комбинации с алкилирующими препаратами с или без включения антрациклинов. Накапливается все больше данных о клинических преимуществах ритуксимаба при поддерживающей терапии после использования различных индукционных режимов. Ведутся исследования по использованию бендамустина, ДНК алкилирующего агента с новыми свойствами, при рецидивах или рефрактерной к ритуксимабу ФЛ. Эффективность бендамустина, вероятно, связана с его неполной перекрестной реактивностью с другими химиотерапевтическими агентами. Несмотря на то, что значительная часть больных с ФЛ реагирует на иммунотерапию, имеется группа пациентов с резистентными/рефрактерными формами болезни, которая нуждается в применении новых агентов для преодоления неблагоприятного прогноза. Известны три основных группы новых терапевтических агентов, как и других мкАТ (новые анти-CD20 антитела, такие как офатумумаб и GA101 или антитела против других мишеней, кроме CD20), агенты, мишенью которых являются пути сигнальной трансдукции (например, ингибиторы протеасом, BCL-2 и BCL-6), препараты — модуляторы микроокружения (иммуномодуляторы, в том числе леналидомид). Предстоящая III фаза исследований должна показать, приведет ли таргетная терапия к дальнейшему улучшению результатов лечения больных с ФЛ.

**E. Kimby (Швеция)
ЛЕЙКЕМИЧЕСКАЯ ФАЗА В-ЛИНЕЙНЫХ
НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ**

В-клеточные неходжкинские лимфомы (НХЛ) в большинстве случаев могут быть диссеминированными с вовлечением лимфатических узлов,

селезенки, печени и, часто, костного мозга. Неопластические клетки могут также обнаруживаться в периферической крови (лейкемизация заболевания), особенно при индолентных (вялотекущих) лимфомах. При наличии высокого лейкоцитоза и лимфоцитоза в периферической крови для характеристики лейкоэмических клеток необходимо проводить иммунофенотипирование.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является индолентной лимфомой. В момент установления диагноза поражение костного мозга определяется у 40–70% пациентов, а у некоторых из них наблюдается лейкемизация процесса. С помощью высоко разрешающих современных технологий циркулирующие в крови патологические клетки могут быть обнаружены у большого числа больных. Для лимфомы из ФЛ-клеток характерным является иммунофенотип CD20⁺ CD10⁺ CD5⁻.

Применение ритуксимаба привело к значительному улучшению прогноза у больных ФЛ. Особенно эффективным препарат оказался у больных с высоким содержанием CD8⁺ Т-клеток в лимфатических узлах и периферической крови.

Лимфома из клеток мантийной зоны (МКЛ). В клетках при этом типе НХЛ определяется транслокация t(11;14), результатом чего является усиление экспрессии циклина D1 и активности циклин D1-зависимой киназы. При иммунофенотипировании обнаруживается характерный фенотип (CD20⁺CD5⁺CD23⁺). У большинства больных с МКЛ прогноз благоприятный и необходима стратегия интенсивной терапии. Индолентные МКЛ и МКЛ с обычным клиническим течением имеют идентичный профиль экспрессии генов, отличный от других лимфоидных новообразований с лейкоэмическими признаками. При МКЛ отмечается сниженная экспрессия 13 генов, в том числе *SOX11*. Выживаемость больных с *SOX11*-отрицательными МКЛ выше, чем у пациентов с *SOX11*-положительными новообразованиями. В клетках лейкоэмического клона при лейкоэмических формах МКЛ часто выявляются делеции 17p13 (TP53) и 13q14. Еще одним отличительным биологическим признаком при лейкоэмических формах МКЛ являются мутации гена IgHV.

Лимфома маргинальной зона (МЗЛ) включает три клинико-патологические формы (экстранодальную МАЛТ-лимфому, нодальную лимфому и МЗЛ селезеночного типа). Лейкемические проявления наиболее часто отмечаются при МЗЛ селезеночного типа. Лейкемические лимфоциты обычно малые или с “ворсинчатыми” отростками с типичным иммунофенотипом: CD19⁺CD20⁺CD22⁺CD45⁺. Часто определяется также экспрессия антигенов CD103 и CD38. При цитогенетическом анализе в клетках МЗЛ наиболее часто выявляются трисомия 3 и делеции 7q22–34 — в 25% и 45% случаев соответственно.

Результаты клинико-эпидемиологических исследований свидетельствуют о возможной этиологической роли вируса гепатита С у ряда больных МЗЛ. В этих случаях выявлены нарушения регуляции микроРНК (miR)-26b, обладающих тумор-супрессорными свойствами. Таким образом, результаты молекулярно-генетического анализа играют важную роль в изучении патогенеза и классификации заболевания. Терапевтические воздействия во многом определяются точностью установления диагноза, учетом прогностических факторов и полнотой оценки клинического состояния больных.

G. Gaidano (Италия) ВИРУСЫ И ЛИМФОМЫ

Инфекционные агенты, особенно вирусы приводят к возникновению 20% всех злокачественных новообразований. Некоторые из опухолей являются эндемическими, встречающимися с высокой частотой в определенных географических зонах, другие, спорадические — редко выявляются в различных регионах мира. Отмечается частая ассоциация между возникновением лимфом и таких вирусов, как вирус Эпштейна–Барр (EBV), герпес-вирус человека 8 типа (HHV-8), вирус иммунодефицита человека (HIV), вирус Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых (HTLV-1) и вирус гепатита С (HCV). Вирусы могут принимать участие в лимфомогенезе непосредственно, индуцируя клон опухолевых клеток (EBV, HHV-8, HTLV-1), или с помощью опосредованных механизмов, влияя на иммунитет организма-хозяина (HIV) или взаимодействуя с микроокружением (HCV).

Гамма-герпес-вирусы. Два лимфотропных гамма-герпес-вируса человека могут приводить к развитию лимфопролиферативных процессов: EBV (герпес-вирус человека 4 типа) и герпес-вирус саркомы Капоши (KSHV), известный также как герпес-вирус человека 8 типа. У лиц с наследственным или приобретенным иммунодефицитом многократно повышается риск развития злокачественных опухолей, вызываемых одним из этих двух вирусов. Специфические типы лимфом, связанных с EBV или HHV-8, встречаются преимущественно или почти исключительно у ВИЧ-инфицированных, у реципиентов после трансплантации органов и у детей с первичным иммунодефицитом.

ВИЧ. Клинические признаки и патогенез ВИЧ-ассоциированных лимфом сильно отличаются от выявляющихся у неинфицированных. Стандарты терапии данной категории больных еще не определены. Предпочтение при лечении большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией и диффузной В-крупноклеточной лимфомой отдается ритуксимабу в комбинации с химиотерапией. Режимы интенсивной терапии успешно используются при ВИЧ-ассоциированной лимфоме Беркитта.

HTLV-I. Связанный с Т-лимфотропным вирусом типа I человека Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых является эндемическим заболеванием, встречающимся преимущественно у жителей на Юго-Западе Японии, в странах Карибского бассейна, юго-восточных штатах США, реже на юге Италии, в Южной Америке и в Африке. Выделяют следующие клинические варианты процесса: острый, с хроническим и тлеющим течением. Обнаруживающиеся в периферической крови и костном мозге лейкоэмические клетки имеют дольчатые ядра с характерными цитоморфологическими признаками — в виде листьев клевера. На поверхностных мембранах неопластических клеток отмечается экспрессия антигенов CD2, CD3, CD4, CD5 и отсутствует антиген CD7. Прогноз у пациентов с острым течением Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых считается неблагоприятным.

Вирус гепатита С. Причинная связь между HCV и возникновением неходжкинских лимфом была установлена сравнительно недавно и продолжает оставаться предметом интенсивных исследований. В морфологическом плане HCV-ассоциированные лимфомы представлены разными гистологическими подтипами, включая лимфомы маргинальной зоны (селезенки, лимфатических узлов и экстранодальную), лимфому из малых лимфоцитов/хронический лимфолейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому и диффузную В-крупноклеточную лимфому.

Ряд вирус-ассоциированных лимфом трудно поддается лечению с помощью существующих методов. Необходимы новые подходы, учитывающие наличие возможных мишеней, онкогенных вирусов, с целью эрадикации инфицированных клеток опухолей.

Е. Vandenberghе (Ирландия) ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Первичные лимфомы органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляют менее 5% всех лимфоидных новообразований. Биологические особенности и терапия этой группы опухолей варьирует при основных гистологических подтипах, выделяемых в соответствии с классификацией ВОЗ — MALT-лимфоме желудка и Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с энтеропатией. К числу первичных лимфом не относятся лимфоидные новообразования, при которых часто отмечается вовлечение в патологический процесс органов ЖКТ, такие как диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома из клеток мантийной зоны и лимфома Беркитта.

Патогенез MALT лимфомы и Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией, связан с воздействием антигенов (глутен, *Helicobacter pylori*), приводящих к хроническому воспалению и развитию лимфом.

Частота MALT- лимфомы желудка составляет 0,6 на 100000 населения, средний возраст заболевших — 60 лет. В большинстве случаев MALT- лимфомы представлены малыми и среднего размера клетками с расщепленными ядрами. В-лимфоциты маргинальной зоны инфильтрируют эпителий, что приводит к образованию лимфоэпителиальных структур. На поверхностных мембранах клеток экспрессируются пан-В-клеточные маркеры, клетки не экспрессируют CD5, CD10, CD23. При лимфомах данного типа в 90% случаев определяется перестройка генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и у 50% больных с помощью FISH-метода определяется транслокация t(11;18)(q21;q21).

Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, возникающая из интраэпителиальных Т-лимфоцитов, представлена мономорфной популяцией клеток среднего или крупного размера с округлыми и везикулярными ядрами и обширной светлой цитоплазмой. На патологических клетках экспрессируются антигены CD3, CD7, CD103, в цитоплазме содержатся белки, ассоциированные с цитотоксическими гранулами. При всех морфологических вариантах лимфомы установлена клональная перестройка TRB[@] и TRG[@]. Клональная перестройка гена TRG[@] обнаружена также в интраэпителиальных лимфоцитах больных рефрактерной целиакией, у которых частота развития лимфом данного типа в 20 раз выше обычной.

У больных с классической Т-клеточной лимфомой, ассоциированной с энтеропатией, прогноз, как правило, неблагоприятный. Часто наблюдаются рецидивы. Уровень 5-летней выживаемости больных при использовании стандартной терапии составляет 20%. Причиной смерти больных служат осложнения, связанные с поражением органов брюшной полости.

Оба типа лимфом радикально отличаются по клиническому течению и прогнозу. Лимфомы MALT-типа характеризуются вялым течением и медленной диссеминацией. С помощью антибактериальной терапии может быть достигнута длительная ремиссия. Пятилетняя выживаемость больных с MALT-лимфомой желудка составляет более 80%.

С. Dearden (Великобритания) ОПУХОЛИ ИЗ ЗРЕЛЫХ Т- И ЕК-КЛЕТОК

Опухоли из зрелых (периферических) Т-клеток — биологически и клинически гетерогенная группа заболеваний, возникающих в результате клональной пролиферации посттимических лимфоцитов. Естественные киллеры (ЕК-клетки) тесно связаны с Т-клетками, и поэтому возникающие из них опухоли рассматриваются в этой же группе в классификации ВОЗ (2008).

Опухоли из зрелых Т- и ЕК-клеток составляют приблизительно 10-12% всех лимфоидных новообразований. Как правило, они встречаются

у взрослых людей (17-90 лет), чаще у мужчин, чем у женщин. Средний возраст больных при установлении диагноза составляет 61 год.

В указанной группе выделяют Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ), Т-клеточный лимфолейкоз из больших гранулоцитарных лимфоцитов, хронические лимфопролиферативные процессы из ЕК-клеток, агрессивный ЕК-клеточный лейкоз, Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых, экстранодальную ЕК/Т-клеточную лимфому назального типа, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, грибовидный микоз, синдром Сезари, анапластическую крупноклеточную лимфому ALK-положительную и ALK-отрицательную и ряд других типов лимфом.

Большинство из опухолей характеризуется агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. При большинстве Т- и ЕК-клеточных новообразований показатели 5-летней выживаемости не превышают 30%. Исключение составляют ALK-положительная анапластическая крупноклеточная лимфома и индолентно протекающий грибовидный микоз.

Диагноз различных форм опухолей из зрелых Т- и ЕК-клеток основывается на результатах исследования периферической крови и костного мозга, гистологическом изучении биоптатов, дополненные данными иммуногистохимии, проточной флуориметрии, цитогенетического и молекулярно-генетического анализа.

Для установления клональности процесса проводится исследование перестройки генов Т-клеточного рецептора с помощью полимеразной цепной реакции. Во всех случаях осуществляется определение клинической стадии заболевания, включающее также изучение трепанобиоптатов костного мозга. Необходимым является общий анализ крови, подсчет лейкограммы, использование проб для оценки функционального состояния почек и печени, биохимические исследования (уровень ЛДГ, β -2-микроглобулина, альбумина, определение содержания кальция в сыворотке крови). Обследование больных включает обязательное рентгенологическое исследование и КТ органов грудной, брюшной полости. Роль ПЭТ/КТ сканирования, особенно при так называемых периферических Т-клеточных лимфомах, неспецифированных иным образом, находится в стадии изучения. Пункция спинного мозга и исследование с помощью МРТ проводится только при подозрении на вовлечение в процесс ЦНС.

Стандартом первой линии терапии у большинства больных при наличии опухолей лимфатических узлов и экстранодальных очагов поражения остается СНОР. Невыяснен вопрос о более эффективном применении в этих случаях альтернативных более интенсивных режимов терапии. При рецидивах или рефрактерных формах заболевания соответствующие протоколы

терапии должны быть дополнены трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Установлена эффективность ряда новых препаратов, особенно гемцитабина (одного или в комбинации с другими препаратами), пралетрексата и ромидепсина. Подтверждена также эффективность таких лекарственных средств как леналидомид, бендамустин и бортезомиб. При профилактике поражений ЦНС следует руководствоваться теми же критериями, как и при диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

При ряде опухолей, в том числе представленных ниже, учитывая их редкость, пока недостаточно критериев для выбора наиболее эффективной терапии.

Полагают, что методом лечения больных с Т-ПЛЛ может быть внутривенное введение алемтузумаба с последующей трансплантацией в стадии первой ремиссии аутологичных или аллогенных стволовых клеток.

Больные с Т-клеточным лейкозом из больших гранулоцитарных лимфоцитов (БГЛ), протекающим индолентно, не всегда нуждаются в лечении. Показаниями для начала терапии служит развитие выраженной цитопении. В этих случаях необходимо проведение иммуномодулирующей терапии (перорально циклоспорин, метотрексат или циклофосфамид в малых дозах). Вторая линия терапии включает аналоги пуриновых нуклеозидов и алемтузумаб. Лечение больных с пролиферативными заболеваниями проводится также, как и пациентов с Т-клеточным лимфолейкозом из БГЛ. При редких агрессивных ЕК-клеточных лейкозах используются различные терапевтические подходы: химиотерапия (подобная применяемой при ОЛЛ), трансплантация стволовых клеток.

МІЖДУНАРОДНИЙ СЕМІНАР З ДІАГНОСТИКИ ЛІМФОЇДНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

*Д.Ф. Глузман, І.А. Крячок,
М.П. Завелевич, С.В. Коваль*

Подано результати проведеного в м. Києві Міжнародного гематологічного семінара по діагностиці лімфоїдних новоутворень. Семінар включав лекції провідних онкогематологів Європи та інтерактивне навчання і розбирання клінічних випадків, з наступною оцінкою та інтерпретацією отриманих результатів.

INTERNATIONAL SEMINAR ON DIAGNOSTICS OF LYMPHOID MALIGNANCIES

*D.F. Gluzman, I.A. Kryachok,
M.P. Zavelevich, S.V. Koval*

The results of the international hematological tutorial conducted in Kyiv are presented. The Tutorial included the lectures of leading European oncohematologists and interactive education comprising analysis of clinical cases followed by estimation and interpretation of the results obtained.