

## Успехи в терапии высокоагрессивных неходжкинских лимфом детского возраста

Т.Т. Валиев, О.В. Морозова, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич

НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им.Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**Введение.** Неходжкинские лимфомы (НХЛ) в детском возрасте представлены высокоагрессивными вариантами, для которых характерна высокая пролиферативная активность, быстрая диссеминация с поражением костного мозга и ЦНС. Тем не менее, современные протоколы химиотерапии и сопроводительного лечения позволяют получить выздоровление у подавляющего большинства детей, больных НХЛ.

**Материалы и методы.** В наше исследование включены 220 детей (158 мальчиков и 62 девочки) с впервые установленным диагнозом того или иного высокоагрессивного варианта НХЛ. Во всех случаях диагноз НХЛ основывался на критериях классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей ВОЗ (2008). В-лимфобластная лимфома (В-ЛБЛ) была диагностирована у 29 (13,2%), Т-лимфобластная лимфома (Т-ЛБЛ) – у 59 (26,8%), лимфома Беркитта (ЛБ) – у 59 (26,8%), диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ) – у 29 (13,2%), анапластическая крупноклеточная лимфома (А-ККЛ) – у 39 (17,7%) и первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ – у 5 (2,3%) больных. Лечение проводили по протоколам химиотерапии, предложенным группой ВФМ (90, 95, 2002), которые учитывают стадию и прогностическую группу риска больного. К терапии детей с прогностически

неблагоприятными группами риска CD20<sup>+</sup> НХЛ был добавлен ритуксимаб. Следует отметить, что в анализируемой группе преобладали больные с поздними стадиями и группами риска. Так, III стадия была диагностирована у 66 (30%), IV – у 121 (55%) больных. К 3-й группе риска было отнесено 110 (50%) больных, к 4-й – 22 (10%). Поражение костного мозга было отмечено у 77 (35%), ЦНС – у 31 (14%) больных.

**Результаты и обсуждение.** Для оценки результатов терапии анализировали показатель общей выживаемости (ОВ) с помощью статистической компьютерной программы SPSS12. В группе больных В-ЛБЛ ОВ составила 87,56 ± 7,81%, Т-ЛБЛ – 84,32 ± 9,17%, ЛБ – 84,39 ± 5,67%, диффузная В-ККЛ – 79,87 ± 9,12%. Медиана наблюдения – 174,58 ± 12,05 мес. Из 5 больных первичной медиастинальной В-ККЛ живы 4 (медиана наблюдения 74,13 ± 9,87 мес).

**Заключение.** Современная ПХТ, проводимая в зависимости от прогностической группы риска, позволяет добиться высоких показателей выживаемости у подавляющего числа больных. Дальнейшее уточнение биологических характеристик опухолевых клеток, выявление факторов неблагоприятного прогноза поможет индивидуализировать терапию и улучшить результаты лечения.

## Современная риск-направленная стратегия в лечении неходжкинских лимфом у детей

Т.Т. Валиев, О.В. Морозова, А.В. Попа, С.А. Маякова, Г.Л. Менткевич

НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им.Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**Введение.** За последние 25 лет отмечены значительные успехи в лечении неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей, которые оказались возможными благодаря дифференцированному терапевтическому подходу в зависимости от иммунологической природы различных форм НХЛ, а также разделению больных на группы риска. В основе выделения прогностических групп риска лежит стадия заболевания, а также биологические и клинические особенности опухоли (содержание лактатдегидрогеназы в сыворотке крови при зрелоклеточных В-НХЛ, ответ на лечение к 33-му дню терапии при лимфобластных лимфомах (ЛБЛ) из клеток-предшественников, поражение кожи, костей и легких при анапластической крупноклеточной лимфоме (А-ККЛ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 215 детей с впервые установленным диагнозом различных форм НХЛ, проходивших обследование и лечение с 1993 по 2012 г. в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН. Во всех случаях проводили морфологическую верификацию диагноза. В-ЛБЛ из клеток-предшественников была диагностирована у 30 (13,9%), Т-ЛБЛ – у 59 (27,4%) больных, лимфома Беркитта (ЛБ) – у 60 (27,9%), диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ) – у 30 (14,1%) и А-ККЛ – у 36 (16,7%) больных. Стадию заболевания устанавливали на основании данных ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Стратификацию больных на группы риска проводили согласно рекомендациям немецкой группы ВФМ. В данном исследовании были объединены больные зрелоклеточными В-НХЛ 3-й и 4-й группы риска в группу высокого

риска. Лечение всем детям проводили по протоколам, разработанным группой ВФМ. Кроме того, в программу терапии больных высокой группы риска ЛБ и диффузной В-ККЛ добавили ритуксимаб ( $n = 20$ ).

**Результаты и обсуждение.** Результаты общей выживаемости больных НХЛ в зависимости от группы риска приведены в **таблице** (медиана наблюдения 15 лет).

**Заключение.** Риск-направленная терапия позволяет добиться высоких показателей выживаемости у подавляющего числа больных даже при прогностически неблагоприятной (высокой) группе риска. Дальнейшее изучение лимфомогенеза позволит выделить дополнительные иммунологические и молекулярно-биологические характеристики НХЛ, которые дополняют существующие критерии групп риска. Особенности опухолевой клетки, изучаемые на различных уровнях ее организации, станут основой для дальнейшего совершенствования терапии и улучшения показателей выживаемости детей, больных НХЛ.

Группа риска	В-ЛБЛ	Т-ЛБЛ	ЛБ	Диффузная В-ККЛ	А-ККЛ
Стандартная	.*	.*	100%	100%	.*
Средняя	88,8 ± 7,4%	87,9 ± 9,6%	91,1 ± 8,2%	80,9 ± 9,2%	89,9 ± 6,1%
Высокая	56,7 ± 8,8%	61 ± 5,9%	87,3 ± 4,9%	72,5 ± 8,4%	67,4 ± 7,8%

Примечание. \* – больных данной группы риска в исследовании не было.

## Хромосомные нарушения у больных хроническим В-клеточным лимфолейкозом

М.А. Вальчук<sup>1</sup>, А.С. Лукьянова<sup>1</sup>, Е.В. Зотова<sup>1</sup>, М.М. Рымар<sup>1</sup>, Ю.В. Войццкий<sup>1</sup>, Г.Б. Лебедь<sup>1</sup>, В.Е. Логинский<sup>1</sup>, Б. Пеньковска-Греля<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины, Львов;

<sup>2</sup>Онкологический центр, Институт им. М. Склодовской-Кюри, Варшава, Польша

**Введение.** Цитогенетические исследования являются неотъемлемой частью обследования больных хроническим В-клеточным лимфолейкозом (В-ХЛЛ). К наиболее частым нарушениям относят del(13)(q14) (ген *RBI*), del(11)

(q22-q23) (ген *ATM*), del(17)(p13) (ген *TP53*) и трисомию хромосомы 12.

**Материалы и методы.** Проведено исследование каротиона 72-часовых культур лимфоцитов костного мозга и

периферической крови у 75 больных В-ХЛЛ. Диагноз поставлен на основании клинико-гематологических данных. Для анализа использовали 2 цитогенетических метода: карiotипирование дифференциально окрашенных хромосом, а также флюоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH). Препараты для анализа хромосом были получены у 25 (33%) больных, в 8 случаях из-за отсутствия метафазных пластинок или плохого качества хромосом использовали FISH с помощью ДНК-зондов к генам *ATM*, *TP53* и центромере хромосомы 12. Результаты описывали в соответствии с требованиями ISCN 2009.

**Результаты и обсуждение.** Нормальный женский или мужской карiotип определили в клетках 16 больных (13 первичных и 3 после лечения). В связи с отсутствием митозов у 3 больных проведено FISH-исследование с указанными ДНК-зондами; не выявлено отклонений в количестве копий хромосомы 12 и генов *ATM* и *TP53*. По клиническим показателям у больных было стабильное течение заболевания, что характерно для нормального карiotипа без генных перестроек. Трисомию 12 хромосомы нашли в лимфоцитах у 5 больных. У 3 больных абберацию определили с помощью стандартного цитогенетического метода. У 2 больных в результате FISH-исследования с помощью ДНК-зонда к центромере 12 хромосомы выявлены три сигнала, что характерно для трисомии 12. По клиническим показателям у 4 больных наблюдалось стабильное течение заболевания, у 1 – прогрессия. Одни авторы считают, что эта абберация

указывает на прогрессирующее течение заболевания и резистентность к цитостатической терапии с кратковременным эффектом от лечения, другие придают ей промежуточное значение. В материале 6 первичных больных найдены перестройки хромосомы 11. В клетках 4 больных с помощью FISH-исследования с ДНК-зондом к гену *ATM* определена *del(11)(q22-q23)*, а у 2 больных с помощью стандартного цитогенетического метода выявлена *del(11)(q14)*. Клинически все больные этой группы находились в стабильном состоянии и не нуждались в лечении, хотя по данным литературы абберации хромосомы 11 свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания. В клетках 3 первичных больных определена *del(13)(q14)*, причем в одном случае *del(13)(q14)* сочеталась с перестройками хромосом 12, 15, 17, 18, в другом найден неизвестный материал на длинном плече хромосомы 13. У больного наблюдали прогрессирующее течение заболевания. По данным литературы, *del(13)(q14)*, являющаяся единственным нарушением карiotипа, предполагает длительное стабильное клиническое течение заболевания. Комплексные перестройки хромосом 3, 10, 13, 15, 16, 20 без изменений в количестве копий хромосомы 12 и генов *ATM* и *TP53* определили у больной с быстротекущим заболеванием.

**Заключение.** Хромосомные абберации имеют диагностическое и прогностическое значение у больных В-ХЛЛ. Стандартный цитогенетический анализ и FISH дополняют друг друга, и их совместное использование эффективно для прогнозирования течения В-ХЛЛ.

### Лимфопролиферативные и миелолипролиферативные синдромы при аутоиммунных заболеваниях

В.И. Васильев<sup>1</sup>, В.Р. Городецкий<sup>1</sup>, О.А. Логвиненко<sup>1</sup>, С.Х. Седышев<sup>1</sup>, Е.Б. Родионова<sup>1</sup>, Н.А. Пробатова<sup>2</sup>, Н.В. Кокосадзе<sup>2</sup>, А.М. Павловская<sup>2</sup>, М.А. Френкель<sup>2</sup>, Е.Ю. Варламова<sup>3</sup>, А.М. Ковригина<sup>3</sup>, Б.В. Бидерман<sup>3</sup>, Ю.В. Сидорова<sup>3</sup>, И.В. Гайдук<sup>4</sup>, А.Б. Боровская<sup>4</sup>, Т.Н. Сафонова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ ревматологии РАМН; <sup>2</sup>ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН; <sup>3</sup>ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России; <sup>4</sup>ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития России; <sup>5</sup>ФГБУ НИИ глазных болезней РАМН, Москва

**Введение.** В последние два десятилетия установлено, что неходжкинские лимфомы (НХЛ) встречаются в 10–50 раз чаще при болезни Шегрена (БШ) и криоглобулинемическом васкулите (КВ), реже при ревматоидном артрите (РА), системной склеродермии (ССД) и хронических гепатобилиарных заболеваниях (ХГЗ), но в 2–10 раз чаще, чем в общей популяции населения. Имеются единичные сообщения о возможности развития миелолипролиферативных нарушений при ревматических заболеваниях (РЗ). Цель исследования – охарактеризовать лимфо- и миелолипролиферативные заболевания, развивающихся у больных с различными аутоиммунными болезнями.

**Материалы и методы.** В рамках выполняемой совместной темы 5 научных медицинских центров с 2007–2011 гг. обследованы 512 больных с аутоиммунными заболеваниями, имевших предикторы развития лимфо- и миелолипролиферативных нарушений. Помимо принятых в НИИ ревматологии методов обследования больных, проводили: подсчет миелограмм, цитогенетические исследования (FISH, ПЦР), морфологическое/иммуноморфологическое исследование биоптатов, удаленных тканей и органов, трепанобиоптатов и аутопсийного материала, определение Т- и В-клеточной клональности в периферической крови и тканях, скинтиграфию с <sup>67</sup>Ga и <sup>94m</sup>Tc в некоторых случаях ПЭТ, КТ, МСКТ и МРТ органов грудной, брюшной полости и малого таза, костей, иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи. Иммунофенотипирование опухолевых клеток в крови, лимфатических узлах, слезных/слюнных железах, опухолевых образованиях, селезенке, печени, костном мозге с помощью стандартных панелей моноклональных антител. Оценка совокупности клинических, морфологических, иммунофенотипических и цитогенетических характеристик онкогематологических нарушений дана на основании классификации ВОЗ.

**Результаты и обсуждение.** Онкогематологические заболевания диагностированы у 143 (28%) больных, в том числе у 107 (21%) больных с аутоиммунными заболеваниями и у 36 (7%) – первичными лимфо- и миелолипролиферативные за-

болеваниями, а диагноз РЗ был снят. При РЗ преобладали НХЛ у 99 (92,5%), тогда как миелолипролиферативные заболевания наблюдались только у 8 (7,5%) больных. В-клеточный характер НХЛ выявлен у 85 (85,5%) и Т-клеточные НХЛ диагностированы у 14 (14,5%) больных. Наиболее часто лимфо- и миелолипролиферативные заболевания развивались у больных БШ (56%), РА (26%), КВ (11,2%), ССД (3,8%), крайне редко при первичном билиарном циррозе печени (2%) и СКВ (1%). Миелолипролиферативные заболевания: первичный миелофиброз – у 2, МДС – у 2, МДС с трансформацией в ОМЛ – у 4 наблюдали в равной пропорции при БШ и СШ при РА. При БШ/СШ в сочетании с КВ, ХГЗ, ССД и РА у 66 (67%) диагностировали В-клеточные экстранодальные лимфомы МАЛТ-типа, локализованные в слюнных и слезных железах. Плазматические дискразии (БШ – у 4, РА – у 5) – 9% и Т-клеточные лейкомии (РА – у 9) – 9% занимали второе место по частоте выявления при этих заболеваниях. Только при РА наблюдалось превалирование Т-клеточных НХЛ – у 13 (лейкемия из гранулированных лимфоцитов – у 9,  $\gamma\Delta$ -лимфома селезенки – у 4) – 54% над В-клеточными НХЛ – у 11 (46%). В нашем исследовании первичные НХЛ – у 31 (86%) и реже миелолипролиферативные заболевания – у 5 (14%) демонстрировали различные клинические проявления РЗ. Плазматические дискразии (миелома – у 8, AL-амилоидоз – у 5, макроглобулинемия Вальденстрема – у 2) – 15 (43%), лимфома из клеток маргинальной зоны (MZL) – 7 (20%), НК/Т-клеточные экстранодальные лимфомы назального типа – 3 (8,5%) и В-ККЛ – у 3 (8,5%) встречались наиболее часто среди иммитаторов РЗ.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что при наличии предикторов развития онкогематологических нарушений у ревматических больных, лимфо- и миелолипролиферативные заболевания могут быть диагностированы у 21% больных. НХЛ выявляли у 99 (92,5%), тогда как миелолипролиферативные заболевания встречались только у 8 (7,5%) больных. В-клеточные НХЛ, преимущественно экстранодальные МАЛТ-лимфомы слюнных желез преобладают при БШ/СШ в сочетании с различными аутоиммунными заболеваниями