

Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдавшихся в ГНЦ в течение 10 лет

Ю.Е. Виноградова, Б.В. Зингерман

РЕФЕРАТ

Nosological forms and survival of patients with T- and NK-cell lymphoid neoplasms observed in HSC during 10 years

Yu.E. Vinogradova, B.V. Zingerman

SUMMARY

This is an analysis of the structure and survival of 328 patients with T-cell lymphomas who underwent treatment in HSC in 2001–2010. The ratio of men (47%) and women (53%) in the group was almost equal (155/173). Age at diagnosis ranged from 16 to 87 years, median age — 57 years.

The structure of the T-cell lymphomas, observed in a single institution: peripheral T- and NK-cell leukemia/lymphoma — 28,4% (93 pts), primary cutaneous lymphoma extranodal — 31,7% (104 pts), other extranodal T- and NK-cell lymphomas — 8,2% (27 pts), nodal peripheral T-cell lymphoma 21,0% (69 pts), T-lymphoblastic (early) T-cell lymphomas — 10,7% (35 pts).

Median survival (MS) in the total group of T-cell lymphoma was 194,5 months, 5-year survival — 75%. In the most numerous groups of patients the duration of MS differed considerably. In patients with mycosis fungoides MS is 235 months, with Sezary syndrome — 80 mo, with peripheral T-cell lymphoma (not specified) — 52,8 mo, with lymphoblastic T-cell lymphoma MS — 87,8 mo. MS has not been achieved at the follow-up of more than 48 months in patients with T-cell leukemia of large granular lymphocyte, lymphoma of extranodal soft tissue and anaplastic T-cell lymphoma with ALK expression. Tactics and methods of treating T-cell lymphomas used in HSC are presented in this article.

Keywords: peripheral T- and NK-cell leukemia/lymphoma, median survival in T- and NK-cell lymphomas, nodal peripheral T-cell lymphoma, extranodal T- and NK-cell lymphomas, cutaneous T-cell lymphomas.

Russian Hematology Scientific Center, Ministry of Health, Moscow

Контакты: jvinogr@blood.ru

Принято в печать: 11 октября 2011 г.

Проведен анализ структуры нозологических форм и выживаемости у 328 пациентов с Т-клеточными лимфомами, поступивших под наблюдение ГНЦ в 2001–2010 гг. Число мужчин (47%) и женщин (53%) в группе было почти равным (155:173). Возраст при постановке диагноза колебался от 16 до 87 лет, медиана возраста — 57 лет.

Структура Т-клеточных лимфом, наблюдаемых в одном учреждении: зрелоклеточные (периферические) Т- и НК-клеточные лейкозы/лимфомы — 28,4% (93 пациента); экстранодальные первичные кожные лимфомы — 31,7% (104 пациента); другие (внекожные) экстранодальные Т- и НК-клеточные лимфомы — 8,2% (27 пациентов); нодальные зрелоклеточные лимфомы — 21% (69 пациентов); Т-лимфобластные (ранние) Т-клеточные лимфомы — 10,7% (35 пациентов).

Медиана выживаемости (МВ) в общей группе Т-клеточных лимфом составила 194,5 мес., 5-летняя выживаемость — 75%. В наиболее многочисленных группах пациентов длительность МВ значительно колебалась. У пациентов с грибовидным микозом МВ составляла 235 мес., с синдромом Сезари — 80 мес., с периферической Т-клеточной лимфомой (неспецифицированной) — 52,8 мес., с лимфобластной Т-клеточной лимфомой — 87,8 мес. Не достигнута МВ при сроке наблюдения более 48 мес. у пациентов с Т-клеточным лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов, экстранодальными лимфомами мягких тканей и анаплазированной Т-клеточной лимфомой с экспрессией ALK.

В статье приведены тактика и методы лечения Т-клеточных лимфом, используемые в ГНЦ.

Ключевые слова:

периферические Т-клеточные лимфомы, НК-клеточные лимфомы, структура и выживаемость при Т-клеточных лимфомах, нодальные Т-клеточные лимфомы, экстранодальные Т-клеточные лимфомы, кожные Т-клеточные лимфомы.

ВВЕДЕНИЕ

Последняя классификация ВОЗ (2008) значительно отличается от предыдущих, прежде всего принципами, положенными в основу разграничения нозологических форм заболеваний. Согласно новой классификации ВОЗ, клинико-морфологическая характеристика опухоли недостаточна для

окончательной верификации диагноза. Не меньшее значение в комплексной диагностике опухоли придается молекулярно-генетическим, иммуноморфологическим и цитогенетическим параметрам, а также ответу на терапию. С принятием новой классификации ВОЗ в 2008 г. в мировой практике происходит пересмотр и уточнение нозологических вариантов заболева-

ния у контингента пациентов, страдающих лимфатическими опухолями [1–6]. В отделении химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ проведен анализ накопленного материала за 2001–2010 гг. в соответствии с новой классификацией ВОЗ. Классификация ВОЗ кроме значительного пополнения В-клеточных лимфом включает также новые нозологии, относящиеся к группам Т- и НК-клеточных лейкозов и лимфом. Классификация ВОЗ 2008 г. не носит окончательного характера. В настоящее время изучаются регуляторные Т-клетки (T_{reg}) и их влияние на опухолевый процесс при Т-клеточных лимфомах, фолликулярные Т-хелперы (T_{FH}) и ряд параметров НК-клеток, позволяющих определять уровень их созревания, что может привести к дальнейшему разграничению ряда нозологических форм лимфатических опухолей [7–11].

Т- и НК-клеточные опухоли в Европе и Северной Америке составляют менее 10 % общего количества неходжкинских лимфом [2, 12]. Из них большинство относится к зрелым Т-клеточным опухолям. Для Т-клеток при лимфомах характерна мембранная экспрессия CD3 и связанного с ним рецептора Т-клеток (TCR), который состоит преимущественно из $\alpha\beta$ - и редко из $\gamma\delta$ -цепей. Присутствует обычно один из дополнительных распознающих рецепторов: CD4 или CD8 [1]. Опухолевые НК-клеточные процессы встречаются еще реже. Они отличаются по иммунофенотипу (ИФТ): на опухолевых НК-клетках экспрессируются маркеры CD16, CD56 и CD57 [12]. Маркер CD3 встречается только в небольшой части НК-клеток и обычно в цитоплазме (CD3 ϵ). Особенности ИФТ Т- и НК-клеточных лимфом активно изучаются. Характерным ИФТ для НК-клеток считается CD3 $^-$, CD3 ϵ^+ , CD56 $^+$, EBV $^+$ [13–15].

В настоящее время определены географические и этнические особенности при Т- и НК-клеточных опухолях. В Европе и США чаще встречаются нодальные зрелоклеточные лимфомы [1, 10]. В Азии, Центральной и Южной Америке значительное количество лимфоидных опухолей представлено НК-/Т-клеточными вариантами [13–15]. В этих странах также чаще встречается Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых с наличием моноклона CD4 лимфоцитов, инфицированного человеческим Т-клеточным лимфотропным вирусом-1 (HTLV-1) [16]. Данный вирус распространен на юге Японии, в Африке, Карибском бассейне, хотя болезнь в виде лимфомы наблюдается только у малого числа носителей вируса. Описаны и случаи без носительства вируса, но в классификации они не выделяются в отдельную группу.

Т-клеточные лимфомы в целом имеют значительно более плохой прогноз, чем В-клеточные [17, 18]. Сравнительный анализ эффективности лечения вызывает затруднения, что связано как с малым количеством случаев ряда нозологических форм, так и с необходимостью коррекции диагноза, иногда даже после начала лечения из-за ошибок в первичной диагностике.

Пока нет надежных статистических данных о распространенности Т-клеточных лимфом в Российской Федерации, имеются только общие показатели по всем лейкозам и лимфомам, без подразделения на нозологические формы. Приводимые нами результаты исследования не претендуют на определение соотношения различных форм Т- и НК-клеточных лимфом в популяции, носят относительный характер, т. к. анализ проводится на группе пациентов, у которых, как правило, были затруднения в постановке диагноза на предыдущих этапах исследования и лечения, в связи с чем они были направлены в ГНЦ для консультации и уточнения диагноза. Многие пациенты длительное время наблюдались и лечились в других стационарах и с другими диагнозами, поэтому оценить эффективность терапии удавалось только

по отдельным группам. Сравнение наших данных с результатами других авторов, опубликованными до 2002–2005 гг., не может быть достаточно надежным, т. к. ранее большинство сообщений о Т-клеточных лимфомах часто базировалось только на морфологическом исследовании без достаточно подробного иммуногистохимического исследования ИФТ и молекулярно-генетических параметров, которые теперь считаются обязательным стандартом при верификации диагноза. В настоящее время многие ранее опубликованные данные представляются сомнительными или не имеют ценности для сравнительного анализа.

Неудовлетворительные результаты лечения Т- и НК-клеточных опухолей стандартными методами в мировой практике приводят к необходимости поиска новых видов терапии, основанных на дальнейшем изучении их этиологии и патогенетических особенностей. В данной публикации проведен анализ выживаемости в группах пациентов с Т- и НК-клеточными опухолями, подразделяемых согласно классификации ВОЗ 2008 г. [19].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить структуру и выживаемость в группе пациентов с Т- и НК-клеточными лимфомами, наблюдавшихся в течение 10 лет в одном специализированном учреждении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинично-инструментальные и лабораторные данные 359 пациентов с диагнозом Т- и НК-клеточных лимфом, установленным в период с 2001 по 2010 г. в Гематологическом научном центре. Все пациенты этнически принадлежали к европеоидной расе (в большинстве случаев — представители славянской группы).

Диагноз был пересмотрен у всех пациентов согласно классификации ВОЗ 2008 г. Более 70 случаев повторно пересмотрены в ГНЦ, сделаны дополнительные иммуногистохимические исследования (И.Б. Капланская, А.М. Ковригина). В 51 случае были повторены или пересмотрены морфологические или иммуногистохимические данные в лаборатории патологии Национального института рака (США) (профессор E.S. Jaffe). Диагноз был уточнен или изменен в половине пересмотренных случаев (37 пациентов). У 12 больных был снят диагноз «лимфома», еще у 19 — диагноз «Т-клеточная лимфома». Эти пациенты (31, или 8,7 %) были исключены из группы, предназначенной для анализа результатов лечения. У остальных уточнена нозологическая форма. Случаи, когда надежный диагноз не мог быть установлен из-за недостатка материалов для дополнительных исследований, были выведены из анализа ранее, до начала работы (они не вошли в группу из 359 пациентов). Таким образом, были исключены все случаи, в которых диагноз Т-клеточной лимфомы не был подтвержден. Согласно литературным источникам [20], после повторного исследования исключению подлежало значительно больше Т- и НК-клеточных лимфом (12,4 %), чем при верификации В-клеточных лимфом (3,1 %). Это указывает на большие трудности, возникающие при диагностике зрелоклеточных Т- и НК-клеточных лимфом.

Определение соотношения нозологических форм и выживаемости проводилось на основании анализа 328 случаев с диагнозами, верифицированными согласно классификации ВОЗ. Число мужчин (47 %) и женщин (53 %) оказалось почти равным (155:173), хотя в большинстве публикаций отмечается преобладание мужчин [15]. Возраст при постановке диагноза составил 16–87 лет, медиана возраста — 57 лет.

Таблица 1. Распределение пациентов по нозологическим формам в исследуемой группе Т-клеточных лимфом

Нозологическая форма (гистологический тип)	Число пациентов		Пол, n		Возраст, лет	Стадия заболевания, n	
	абс.	%	М	Ж	Диапазон/медиана	I-II	III-IV
Всего	328	100,0	155	173	16–87/57	94	234
Т-клеточные лейкозы/лимфомы	93	28,4	39	54	19–85/47	30	63
Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	70	21,4	31	39	23–85/52	21	49
НК-клеточное лимфопролиферативное заболевание	10	3,1	3	7	19–62/47	9	1
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	7	2,1	4	3	41–78/45	0	7
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых	6	1,8	1	5	39–76/55	0	6
Экстранодальные Т-клеточные лимфомы (лимфосаркомы)	27	8,2	14	13	23–75/54,5	10	17
Экстранодальные Т-клеточные лимфомы мягких тканей и других органов	12	3,6	7	5	23–69/54	5	7
Экстранодальные Т-клеточные лимфомы гепатолиенальные	15	4,5	7	8	24–75/55	5	10
Экстранодальные кожные Т-клеточные лимфомы	104	31,7	50	54	21–86/56,5	45	59
Грибовидный микоз	63	19,2	27	36	24–86/53	36	27
Синдром Сезари	25	7,6	14	11	23–86/66	0	25
Первичная кожная анаплазированная Т-клеточная лимфома CD30 ⁺	6	1,8	5	1	28–70/56	2	4
Первичная кожная Т-клеточная цитотоксическая лимфома CD8 ⁺	10	3,1	4	6	21–59/51	7	3
Нодальные зрелоклеточные лимфомы	69	21	31	38	16–85/44	8	61
Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная	15	4,5	6	9	20–75/42,8	4	11
Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома	10	3,1	5	5	29–85/60	0	10
Анаплазированная крупноклеточная лимфома CD30 ⁺ ALK ⁻	24	7,3	10	14	21–70/50	1	23
Анаплазированная крупноклеточная лимфома CD30 ⁺ ALK ⁺	20	6,1	10	10	16–65/26	1	19
Ранняя лимфобластная лимфома/лейкоз	35	10,7	21	14	17–71/31	1	34

Методы лечения

В исследуемой группе применялись разнообразные методы и протоколы лечения. Высокодозная интенсивная химиотерапия проводилась при агрессивных лимфомах (модификация протокола NHL-BFM-90) [21]. Длительная интенсивная комбинированная химиотерапия назначалась при лимфобластных Т-клеточных лимфомах и у ряда пациентов с генерализованными стадиями агрессивных зрелоклеточных лимфом. Применялась программа германской группы для острых лейкозов BFMT-93 (группа GMALL) в модификации 2002 или 2009 г. [22, 23]. Длительную терапию одним или двумя цитостатическими препаратами получали пациенты с «тлеющими» (хроническими, вяло текущими) процессами. До поступления пациентов в клинику ГНЦ часто использовались разнообразные химиотерапевтические режимы: ABVD, BEACOPP, Dexam-BEAM, ProMACE-CytaBOM, CHOP и др. Эти больные также подвергнуты анализу в качестве ранее леченных и, как правило, резистентных к лечению. При достижении ремиссии пациентам в части случаев назначалась консолидирующая лучевая терапия на вовлеченные области.

Результаты лечения оценивались следующим образом: полная ремиссия определялась у пациентов, не имеющих проявлений заболевания в течение 6 нед.; частичная ремиссия устанавливалась при уменьшении объема опухоли на 50%. Минимальная остаточная болезнь определялась при рестадировании. Прогрессирование заболевания диагностировалось при увеличении опухоли более чем на 25% или появлении новых очагов. Стадирование и рестадирование проводились с применением компьютерной томографии, билатеральной трепанобиопсии с цитологическим и гистологическим исследованиями костного мозга, определением клональности по реаранжировке генов Т-клеточного рецептора. При показаниях выполнялась позитронно-эмиссионная томография (в последние годы).

Лабораторные исследования

Проводился морфологический анализ срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, и иммуногистохимические исследования на парафиновых срезах для определения ИФТ.

Кроме того, по показаниям для изучения ИФТ использовалась люминесцентная микроскопия суспензий и отпечатков и/или проточная цитометрия крови, костного мозга, суспензий органов после экспозиции с моноклональными антителами, направленными против ряда антигенов: CD2, CD1a, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD16, CD19, CD20, CD22, CD23, CD25, CD30, CD34, CD45, CD56, Ki-67, TdT, EMA, ALK, CLA, CCXC13, PD-1 [24]. Для дифференциальной диагностики использовались также антитела к антигенам других клеточных популяций (моноцитов, дендритных клеток, гранулоцитов).

Определение реаранжировки генов Т-клеточного рецептора проводилось с помощью полимеразной цепной реакции [24].

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета Statistica версии 6.0 и программы Excel.

Для анализа общей выживаемости больных использовался метод Каплана—Мейера. В качестве события рассматривалась смерть больного от любой причины. Срок выживаемости исчислялся от даты установления диагноза до даты смерти. Для остальных больных рассматривался срок от даты установления диагноза до даты последнего наблюдения (цензурирование). В данном исследовании отсчет проводился с момента установления гематологического заболевания, т. к. после повторного исследования первичного материала нозологическая форма могла быть изменена или уточнена. Например, если диагноз «лимфома Ходжкина» был изменен на «Т-клеточная лимфома» с уточнением ее формы на основании дополнительного исследования первичного материала и первичный диагноз был снят, то началом отсчета служила дата установления первого гематологического диагноза.

Для сравнения выживаемости в различных группах больных использовались сразу три критерия: Уилкоксона—Гехана, Мантеля—Хэнзеля и лог-ранговый. Различия в выживаемости считались статистически значимыми при $p < 0,05$ для всех трех критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ, проведенный у 328 пациентов, выявил следующие группы Т-клеточных лимфом (ТКЛ): зрелоклеточные (периферические) Т- и НК-клеточные лейкозы/лимфомы — 28,4 % (93 пациента), экстранодальные первичные кожные лимфомы — 31,7 % (104 пациента), другие экстранодаль-

ные Т- и НК-клеточные лимфомы — 8,2 % (27 пациентов), нодальные зрелоклеточные лимфомы 21 % (69 пациентов), Т-лимфобластные (ранние) ТКЛ — 10,7 % (35 пациентов) (рис. 1–4).

Распределение по стадиям проводилось при верификации диагноза в ГНЦ: I и II стадии заболевания были у 94 (28,6 %) пациентов, причем в большинстве случаев

Рис. 1. Распределение пациентов с Т-клеточными лимфомами (ТКЛ) по группам (n = 328)

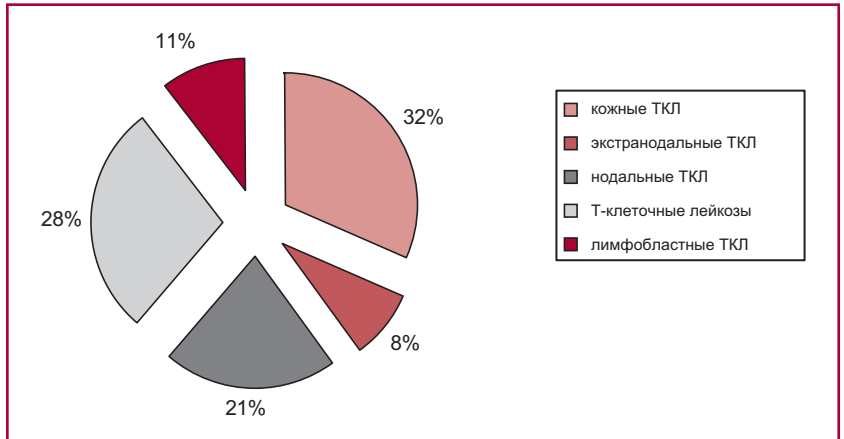


Рис. 2. Соотношение пациентов с Т-клеточными лейкозами в группе (n = 93)

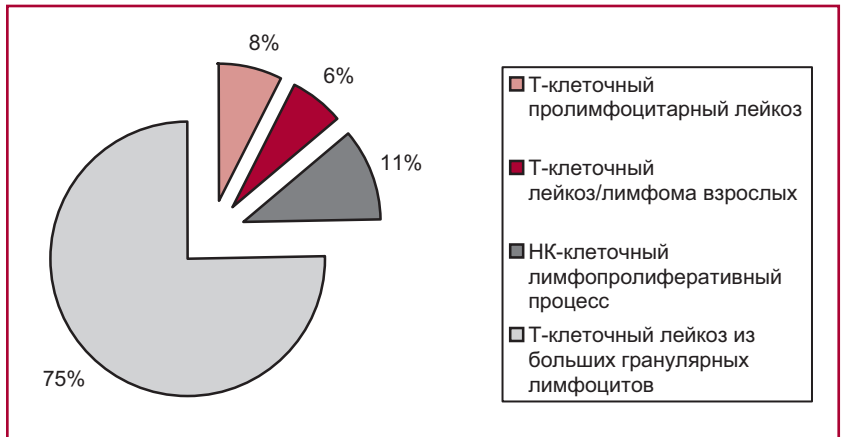


Рис. 3. Соотношение пациентов с первичными Т-клеточными лимфомами (ТКЛ) кожи в группе (n = 104)

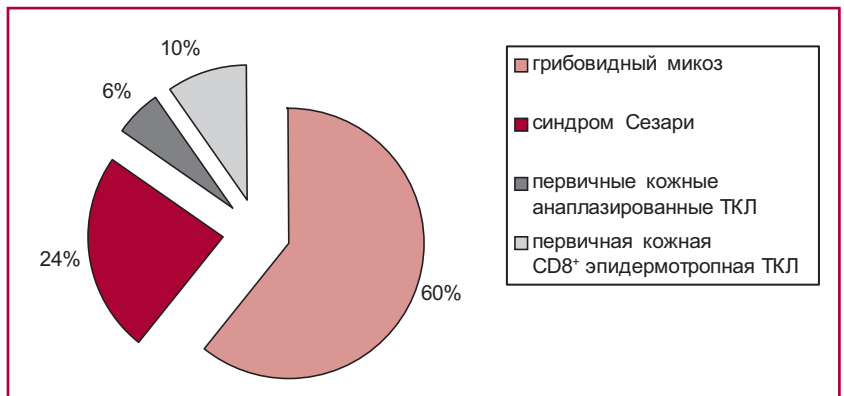


Рис. 4. Соотношение пациентов с нодальными периферическими Т-клеточными лимфомами (ТКЛ) в группе (n = 69)

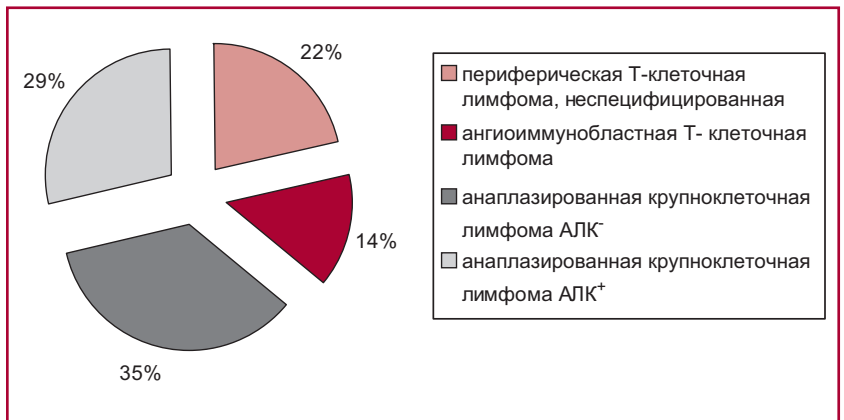


Таблица 2. Распределение пациентов по нозологическим формам в группе Т-клеточных лимфом и данные по общей выживаемости

Нозологическая форма (гистологический тип)	Число пациентов		Умерли		Медиана общей выживаемости, мес.
	абс.	%	абс.	%	
Всего	328	100,0	86	26,2	194,5
Т-клеточный лейкоз из БГЛ	70	21,4	10	14,0	Не достигнута
НК-клеточное лимфопролиферативное заболевание	10	3,1	0	0,0	Не достигнута
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	7	2,1	7	100,0	6,5
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых	6	1,8	4	66,0	44,5
Экстранодальные Т-клеточные лимфомы мягких тканей и других органов	12	3,6	3	25,0	Не достигнута
Экстранодальные Т-клеточные лимфомы гепатолиенальные	15	4,5	6	40,0	68,7
Грибовидный микоз	63	19,2	8	12,6	235,0
Синдром Сезари	25	7,6	9	36,0	80,0
Первичная кожная анаплазированная Т-клеточная лимфома CD30 ⁺	6	1,8	3	50,0	70,0
Первичная кожная Т-клеточная цитотоксическая лимфома CD8 ⁺	10	3,1	2	20,0	30,4
Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная	15	4,5	6	40,0	52,8
Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома	10	3,1	2	20,0	Не достигнута
Анаплазированная крупноклеточная лимфома CD30 ⁺ ALK ⁻	24	7,3	11	45,8	24,4
Анаплазированная крупноклеточная лимфома CD30 ⁺ ALK ⁺	20	6,1	4	20,0	Не достигнута
Ранняя лимфобластная лимфома/лейкоз	35	10,7	11	31,4	87,8

(57) у пациентов с грибовидным микозом или Т-клеточным лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ). У остальных 234 (71,4 %) пациентов определялась III или IV стадия заболевания (см. табл. 1). Такие больные часто имели тяжелое состояние с выраженными симптомами интоксикации. Нет сведений в течение последних 1,5 года о 5 (1,5 %) пациентах.

Лечились различными химиотерапевтическими средствами 297 (90,5 %) пациентов. Лечение не проводилось у 9,5 % пациентов с хроническими процессами, не проявляющими тенденции к прогрессии (Т-клеточный лейкоз из БГЛ, грибовидный микоз, I стадия). Умерло 86 (26,2 %) пациентов.

В общей группе (328 пациентов) медиана выживаемости оказалась равной $194,52 \pm 0,28$ мес. при среднем времени наблюдения для остающихся в живых 67,45 мес. 5-летняя выживаемость составила 75 %, что, вероятно, связано с особенностями распределения нозологических форм в общей группе с присутствием большого количества вариантов лимфом, имеющих хроническое течение, — 143 пациента (табл. 2).

Т-клеточные лейкозы/лимфомы

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (Т-ПЛЛ) встречается редко, отличается резистентностью ко многим видам полихимиотерапии. В представленной группе за 10 лет наблюдали всего 7 пациентов с Т-ПЛЛ (2,1 % всех ТКЛ). Среди них было 4 мужчины и 3 женщины в возрасте 43–75 лет. Медиана возраста — 45 лет. При обращении в ГНЦ состояние было, как правило, тяжелым, наблюдался высокий лейкоцитоз, лимфоцитоз, были увеличены все группы лимфоузлов, печень, селезенка, у всех был поражен костный мозг, вовлечены в процесс средостение (6), легкие, плевра (5), у 2 — миндалины, кожа. Диагноз был установлен при цитологическом и гистологическом исследованиях, подтвержден наличием характерного ИФТ (7 случаев) и цитогенетическими изменениями (3 случая). Применялись различные протоколы полихимиотерапии: FMC, BFMT-93 (GMALL в модификации 2002 г.), алемтузумаб, но полную ремиссию удалось получить только в 2 случаях и на короткий период [25]. Все пациенты умерли в результате прогрессирования заболевания и септических осложнений. Медиана выживаемости составила $6,5 \pm 0,03$ мес.

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых

Наблюдали 6 пациентов с диагнозом Т-клеточного лейкоза/лимфомы (Т-ЛЛ) взрослых, что составило 1,8 % всех ТКЛ. В эту группу входили 1 мужчина и 5 женщин в возрасте 39–76 лет. Медиана возраста — 55 лет. У всех был распространенный процесс, соответствующий III–IV стадии. У пациентов данной группы выявлено несколько особенностей: спокойное («тлеющее») течение на протяжении 1–4 лет с невысоким лейкоцитозом и лимфоцитозом, умеренным увеличением лимфоузлов и поражением костного мозга, затем — быстрый рост числа лейкоцитов и частое поражение кожи, что наблюдалось в 5 случаях. Вирусом HTLV I и II типов при повторных исследованиях выявить не удалось. В 2 случаях наблюдалось поражение кожи по типу эритродермии, в 1 случае — распространенные бляшки и опухолевидные образования по типу опухолевой стадии грибовидного микоза, в 1 случае — красные зудящие пятна, кожный зуд и сыпь, сливающаяся в мелкие пятна. Гистологическое исследование выявляло лимфоидную инфильтрацию, в т. ч. в коже и костном мозге. ИФТ опухолевых лимфоцитов был представлен экспрессией CD2, CD3, CD4, CD5 при отсутствии CD8, CD7, CD30, что соответствует как Т-ЛЛ, так и грибовидному микозу и синдрому Сезари. Моноклональная реаранжировка генов Т-клеточного рецептора наблюдалась во всех случаях [26]. Не исключено, что описанное в Европе заболевание, сходное по клинической картине с Т-ЛЛ, но не имеющее HTLV в клетках опухолевого клона, по патогенезу близко к ТКЛ кожи (синдром Сезари или грибовидный микоз), при которой на первом этапе заболевания кожные поражения выражены слабо или отсутствуют.

Лечение в данной группе проводилось по программе СНОР с интерфероном- α , FNC, алемтузумабом, но полной ремиссии получить не удалось ни в одном случае. Умерло 4 пациента. Среднее время наблюдения для остальных — 49 мес. 3-летняя выживаемость составила 60,1 %, 4-летняя — 40 %. Медиана выживаемости — $44,5 \pm 0,08$ мес.

Т-клеточные лимфомы/лейкозы из больших гранулярных лимфоцитов

В эту группу вошло 70 пациентов: 39 женщин в возрасте 26–71 год и 31 мужчина 23–85 лет. Медиана возраста — 52 года. У всех 70 пациентов отмечался лимфоцитоз в крови, поражение костного мозга обнаружено у 52 больных, увеличение селезенки и печени — у 36. Цитопенические осложнения имелись у 48 пациентов (анемия — у 38, тром-

боцитопения — у 24, гранулоцитопения — у 46), суставной синдром — у 8, длительный субфебрилитет — у 14, инфекционные осложнения — у 22.

Морфологическое исследование крови обнаруживало БГЛ. У ряда пациентов ИФТ опухолевых лимфоцитов несколько отличался, но эти отличия, согласно классификации 2008 г., не изменяют диагноза. У 39 пациентов выявлен следующий ИФТ: CD3⁺, CD8⁺, CD56⁻, CD16⁻. У остальных 26 из 70 пациентов ИФТ несколько отличался: CD3⁺, CD8⁺, CD57⁺, CD16⁺. У 5 пациентов был выявлен следующий ИФТ: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD57⁺. Лечение проводилось у 45 больных малыми дозами цитостатиков, иммунодепрессантами, алемтузумабом, повторным внутривенным введением иммуноглобулина с положительным эффектом у большинства пациентов. Полной клинико-гематологической ремиссии в отношении опухолевого процесса получено не было, но отмечена стабилизация процесса и компенсация цитопенического синдрома — без прогрессивного нарастания числа лимфоцитов и увеличения органов (селезенки) в течение длительного (> 1 года) периода у большинства пациентов. Применение полихимиотерапии у 11 пациентов этой группы не привело к положительным результатам ни в отношении цитопенического синдрома, ни в отношении опухолевого процесса. Спленэктомия проведена 12 пациентам с уменьшением проявлений цитопенического синдрома у 9 из них. У 19 больных лечение не проводилось [27].

Умерло 10 пациентов с медианой наблюдения 28 мес. (диапазон 11–112 мес.). Причины смерти: вторая опухоль у 4 пациентов (аденокарцинома — у 3, острый миелобластный лейкоз — у 1), связанный с основным заболеванием цитопенический синдром и септические осложнения на его фоне (6 больных). Живы 60 пациентов, среднее время их наблюдения — 61,8 мес. Из них двое перенесли оперативное вмешательство по поводу другой опухоли. 5-летняя выживаемость составила 86,4 %, 10-летняя — 68,4 % (рис. 5). Медиана выживаемости не достигнута. Средний срок наблюдения за пациентами всей группы равен 72,4 ± 10,4 мес. (диапазон 7–182 мес.).

НК-клеточные хронические лимфопролиферативные заболевания

Эту группу составили 10 пациентов с диагнозом хронического лимфопролиферативного заболевания из НК-клеток, 3 мужчин и 7 женщин в возрасте 19–62 года. Медиана возраста — 47 лет. Все пациенты живы. Срок наблюдения составил 24–216 мес. Медиана наблюдения — 71 мес. Лечение никому не требовалось, лишь 1 пациент получал лечение низкими дозами метотрексата. Морфологическое исследование крови выявляло БГЛ. НК-клетки экспрессировали CD2, CD56 и CD16 при отсутствии CD3 и CD8. Клинические проявления: абсолютный лимфоцитоз у всех 10 больных, спленомегалия — у 4, полиартрит — у 3, выраженная гранулоцитопения — у 5, субфебрилитет — у 3 [27]. Умерших не было. Медиана выживаемости не достигнута (рис. 5).

Т-клеточные лимфомы кожи

В эту группу вошло 104 пациента. У 63 из них был установлен диагноз грибвидного микоза (ГМ), что составило 19,2 % общего количества ТКЛ и 60,6 % среди первичных кожных Т-клеточных лимфом (ПКТКЛ). Синдром Сезари составлял 7,6 % среди ТКЛ и 24 % среди ПКТКЛ. Первичная кожная крупноклеточная анаплазированная лимфома встречалась в 1,8 % случаев всех ТКЛ и в 5,7 % ПКТКЛ. Первичная кожная CD8⁺ эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома наблюдалась в 3,1 % случаев ТКЛ и в 9,6 % ПКТКЛ. Распределение соответственно нозологиче-

ским вариантам в группе кожных ТКЛ по сравнению с другими группами отличается большим количеством случаев синдрома Сезари и меньшим количеством ПКТКЛ [28–32].

Грибовидный микоз

Среди 63 пациентов с ГМ было 27 мужчин в возрасте 24–86 лет и 36 женщин в возрасте 24–81 год. Медиана возраста — 53 года. Все пациенты имели характерную клиническую и морфологическую картину: заболевание характеризовалось кожной локализацией и ИФТ CD2⁺, CD3⁺, CD5⁺, CD4⁺, CD8⁻, CD7⁻, CD30⁻ с моноклональной реаранжировкой генов Т-клеточного рецептора. С I–II стадией было 36 пациентов, что представляется невысоким показателем для этого хронического, длительно протекающего процесса. Больные с I стадией встречались редко. Это свидетельствует, что к гематологу обращались чаще пациенты с часто рецидивирующим или прогрессирующим процессом, нередко леченные на первых этапах в других учреждениях (часто проспидином, который в дальнейшем не применялся из-за малой эффективности).

Пациенты получали лечение соответственно стадии заболевания. При I–II стадии применялись PUVA, интерферон-α, денилейкин (Онтак), ретиноиды, ингибиторы гистондеацетилазы, цитостатическая химиотерапия (метотрексат, циклофосфамид, хлорамбуцил). Следует отметить длительный положительный эффект при лечении интерфероном-α [33]. В качестве монотерапии или в сочетании с монокимиотерапией, ретиноидами или PUVA интерферон-α применялся у 45 пациентов при всех стадиях ГМ. Эффект от применения интерферона-α в качестве базового препарата был наиболее выражен у пациентов с I–II стадией ГМ. Эффект отсутствовал только у 3 пациентов. При рецидивах, прогрессии и трансформации процесса в III–IV стадию (7 пациентов) применялась полихимиотерапия (СНОР-подобные схемы, протоколы с флударабином или кладрибином, MACOP-B, алемтузумаб) [34]. Живы 55 пациентов с медианой наблюдения 103,5 мес. Умерли 8 пациентов при прогрессии заболевания.

В группе пациентов с ГМ были отмечены хорошие показатели выживаемости: 5-летняя выживаемость — 95 %, 10-летняя — 87 %; медиана выживаемости — 234,9 ± 0,89 мес. (рис. 6).

Синдром Сезари

Синдром Сезари наблюдался у 25 пациентов. Среди них было 14 мужчин и 11 женщин в возрасте 23–86 лет. Медиана возраста — 66 лет. Основными признаками были эритродермия, абсолютный лимфоцитоз с наличием клеток Сезари в крови, лимфаденопатия. При морфологическом исследовании клеток крови определялись характерная гистологическая картина и ИФТ патологических клеток CD2⁺, CD3⁺, CD5⁺, CD4⁺, CD8⁻, CD7⁻. У всех пациентов выявлена моноклональность клеток опухоли по реаранжировке генов Т-клеточного рецептора.

Для лечения применялись интерферон-α и различные схемы моно- и полихимиотерапии, а также ретиноиды, алемтузумаб, ингибиторы гистондеацетилазы, препараты с антиангиогенными и иммуномодулирующими свойствами, лучевая терапия. Отмечается положительный эффект интерферона-α в качестве препарата первой линии, позволивший получить полную ремиссию у 4 пациентов и улучшение у 4 из 14 пациентов, проходивших это лечение. Длительность полной ремиссии составляла 1–2 года. Эффект от применения интерферона-α отсутствовал у 6 пациентов. Длительность эффекта увеличивалась при добавлении к лечению цитостатических препаратов (хлорамбуцил, метотрексат, циклофосфамид в поддерживающих дозах). Влияние полихимиотерапии было более выраженным при

прогрессировании заболевания, но эффект не был достаточно длительным. К лечению алемтузумабом развивалась устойчивость на 2–3-м году применения, хотя на первых этапах отмечался достаточно быстрый и стойкий эффект [33].

В данном сообщении не рассматривается сравнительный эффект различных видов терапии *синдрома Сезари*. По предварительным данным, применение интерферона- α на первом этапе лечения, а также в качестве фонового препарата вместе с цитостатиками, ретиноидами, алемтузумабом, полихимиотерапией позволило улучшить показатели продолжительности жизни при этой агрессивной опухоли по сравнению с результатами при использовании различных схем полихимиотерапии [33]. Все 9 умерших пациентов получали на первом этапе лечение с помощью полихимиотерапии или алемтузумаб и не получали интерферон- α . Медиана наблюдения у них составляла 54 мес. (диапазон 15–81 мес.). Среди всех пациентов с синдромом Сезари (25 больных) медиана выживаемости составила $79,98 \pm 0,04$ мес. Среднее время наблюдения для остающихся в живых — 75,31 мес. 5-летняя выживаемость составила 81 %, что значительно превышает показатели, приводимые в публикациях (рис. 6) [28, 32].

Первичные кожные анаплазированные CD30⁺ лимфомы

В этой группе наблюдалось только у 6 пациентов — 1,8 % всех ТКЛ и 5,7 % среди первичных кожных лимфом. Среди них было 5 мужчин и 1 женщина. Медиана возраста — 56 лет (диапазон 28–70 лет). Диагноз поставлен на основании гистологической картины и иммуногистохимического исследования.

Клиническая картина в период генерализации не представлялась достаточно характерной в связи с обширностью поражения опухолью (4 пациента). Типичная клиническая картина с наличием отдельных узлов в коже с изъязвлением в центре наблюдалась только у 2 пациентов [30]. У одного из них удален солитарный узел и применялось профилактическое лечение интерфероном- α в течение 1 года. Второму пациенту проведено лечение по программе СНОР. Через 2 года у него развился рецидив. У остальных 4 пациентов была IV стадия заболевания. Они лечились по различным схемам полихимиотерапии, включая МАСОР-В и А-СНОР-14, DEXA-VEAM. 3 пациента умерли. Среднее время наблюдения для остающихся в живых — 63 мес. 5-летняя выживаемость — 60 %. Медиана выживаемости — $70,0 \pm 0,34$ мес.

Малое число пациентов не дает возможности сделать выводы об эффективности лечения.

Первичная кожная CD8⁺ эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома

Эта форма наблюдалась у 10 пациентов. Среди них было 4 мужчины и 6 женщин в возрасте 21–59 лет. Медиана возраста — 51 год. У 7 пациентов была I–II стадия заболевания, у 3 — III–IV стадия.

Основной метод лечения — удаление очага опухоли, короткофокусное облучение места удаленного очага и других очагов при их наличии; после этого длительная (1–1,5 года) консолидирующая терапия интерфероном- α . Умерло 2 пациента. Среднее время наблюдения для остающихся в живых — 23 мес. 3-летняя выживаемость — 44 %. Медиана выживаемости — $30,38 \pm 0,21$ мес.

Недостаточный срок наблюдения не дает возможности сделать достоверное заключение об эффективности лечения и истинной выживаемости.

Экстранодальные Т-клеточные лимфомы

Всего в группе экстранодальных лимфом наблюдалось 27 пациентов (8,2 % всех ТКЛ). Первичные экстранодаль-

ные лимфомы условно подразделены на две группы: 1-я — экстранодальные Т-клеточные лимфомы различных мягких тканей и органов, 2-я — гепатолиенальные лимфомы.

Экстранодальные лимфомы различных тканей

В группу экстранодальных лимфом различных тканей вошло 12 (3,7 %) пациентов: 7 мужчин и 5 женщин в возрасте 23–69 лет. Медиана возраста — 54 года. У 5 пациентов была определена II стадия заболевания, у остальных 7 — III–IV стадия. Первичное поражение слизистой оболочки носоглотки (назальные лимфомы) наблюдалось у 3 пациентов; средостение, легкие, плевра были вовлечены у 5 пациентов, паникулитоподобная лимфома была у 2 пациентов, лимфома мягких тканей — у 2.

Протоколы лечения были разнообразны (СНОР, МАСОР-В, А-СНОР-14, FMC, NHL-BFM-90, лучевая терапия). Преимуществ какого-либо протокола при таком малом количестве случаев выявить не удалось. Отмечается только явный положительный эффект при лечении интерфероном- α в сочетании с монохимиотерапией у 2 пациенток с паникулитоподобной лимфомой. Обе пациентки находятся в полной ремиссии в течение 1,5 и 2,5 года соответственно. У одной эффект получен на первом этапе лечения, у второй — после многократного лечения и лучевой терапии при очередном обострении на 4-м году заболевания. Умерло 3 пациента, 3 — вышли из-под наблюдения. Среднее время наблюдения для остающихся в живых — 41,4 мес. Медиана выживаемости не достигнута.

Экстранодальные гепатолиенальные лимфомы

В этой группе наблюдалось 15 пациентов (4,5 % всех ТКЛ): 7 мужчин и 8 женщин в возрасте 24–75 лет. Медиана возраста — 55 лет. Первичное поражение печени и селезенки имелось у 15 пациентов, но только у 9 пациентов можно было верифицировать диагноз как первичную гепатолиенальную лимфому. В остальных 6 случаях при постановке диагноза уже наблюдалось поражение костного мозга и/или лейкемизация. 2 из 10 пациентов с гепатолиенальной лимфомой поступили в крайне тяжелом состоянии, что привело к летальному исходу до первого курса терапии.

Пациенты с экстранодальными лимфомами получали лечение по различным схемам. При рецидивах и в III–IV стадии применялась полихимиотерапия (СНОР-подобные курсы, NHL-BFM-90, FMC, МАСОР-В). В случаях с первичным очаговым поражением костного мозга и цитопеническим синдромом проводилась иммуносупрессивная терапия и спленэктомия (6 пациентов). Полная ремиссия была получена у 5 больных. Рецидивы наблюдались у 2 больных. Умерло 6 пациентов, которые наблюдались от 1 до 97 мес. Медиана наблюдения — 25 мес. Среднее время наблюдения для остающихся в живых — 56,88 мес. 5-летняя выживаемость — 50 %. Медиана выживаемости — $68,71 \pm 0,34$ мес. (рис. 7).

Нодальные периферические Т-клеточные лимфомы

Наблюдалось 69 пациентов (21 % всех ТКЛ), из них 31 мужчина и 38 женщин в возрасте 16–85 лет. Медиана возраста — 44 года. У 8 пациентов была определена I–II стадия заболевания, у большинства больных (61) был генерализованный процесс.

Периферическая Т-клеточная лимфома (ПТКЛн), неуточненная (неспецифицированная), была у 15 пациентов, что составляло 4,5 % всех ТКЛ и 21,7 % нодальных ТКЛ. Ангиоиммунобластная лимфома (АИБЛ) выявлена у 10 пациентов. Анаплазированная крупноклеточная лимфома (АККЛ) с отсутствием киназы анаплазированных лимфоцитов (ALK) диагностирована у 24 пациентов, АККЛ с наличием ALK в клетках опухоли — у 20.

Периферическая нодальная Т-клеточная лимфома, неутонченная

ПТКЛн была верифицирована у 15 пациентов: 6 мужчин и 9 женщин в возрасте 20–75 лет (средний возраст 42,8 года). У пациентов данной группы определялось генерализованное поражение лимфоузлов (15 случаев), поражение переднего средостения (7), легких, плевры, перикарда, мягких тканей (по 2), печени, селезенки (6), костного мозга (4). Морфологически наблюдалась диффузная инфильтрация Т-клетками в большинстве случаев среднего и крупного размера. ИФТ был Т-клеточный с различной степенью экспрессии маркеров CD3, CD2, CD5, CD4, CD45RO (часть маркеров отсутствовала, или отмечалась их низкая концентрация). Отсутствовали маркеры ранних стадий Т-клеток и маркер активации CD30. Гены Т-клеточного рецептора реаранжированы в большинстве исследованных случаев.

Проведенное лечение по различным программам (CHOP, CHOD, ProMACE-CytaBOM, ESHAP, BFMT-93) пока не дает основания определить наиболее рациональный протокол. Следует отметить, что применение модифицированной программы BFMT-93 (GMALL 2002) у 4 пациентов с генерализованным процессом и поражением средостения привело к длительной полной ремиссии (70–73 мес.) у всех из них. Курс BFMT-93 для Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза сопровождался облучением зоны тимуса во второй фазе индукции [22].

Несмотря на малое число случаев с применением программы BFMT-93 в модификации 2002 г., предназначенной для ранних лимфобластных лейкозов/лимфом, представляется перспективным использование ее при генерализованных ПТКЛн, особенно протекающих с поражением средостения.

Всего в этой группе умерло 6 пациентов с медианой наблюдения 27 мес. Живы 9 пациентов со сроком наблюдения 22–78 мес. Среднее время наблюдения у этих пациентов — 49,89 мес. 3-летняя выживаемость в общей группе — 71 %. 5 летняя выживаемость — 46 %. Медиана выживаемости — $52,78 \pm 0,10$ мес. (рис. 8).

Ангиоиммунобластная лимфома

АИБЛ в наших наблюдениях обнаружена всего у 10 пациентов (3,1 % всех ТКЛ): у 5 женщин и 5 мужчин. Возраст больных различен — от 29 до 85 лет, медиана возраста — 60 лет. Генерализованный процесс констатирован у всех наблюдавшихся пациентов (III–IV стадия болезни). У больных АИБЛ наблюдалось увеличение лимфоузлов (10 пациентов), селезенки (8), печени (8), вовлечение костного мозга (7), поражение средостения (4), легких, плевры (3). Для этой лимфомы характерна интоксикация (В-симптомы), увеличение СОЭ, поликлональная гипергаммаглобулинемия. В биоптатах лимфоузлов выявлялись в малой пропорции опухолевые Т-клетки, крупные, бластопоподобные, со светлой цитоплазмой. Определялось увеличенное количество мелких сосудов с высоким эндотелием венул. Реактивный фон составляли фолликулярные дендритные клетки, макрофаги, эпителиоидные гистиоциты и плазматические клетки. ИФТ опухолевых клеток включал экспрессию ряда маркеров Т-лимфоцитов и CD10, CCXC1, PD-1, сочетание которых считается специфическим для АИБЛ.

Умерло 2 пациента: один со сроком наблюдения 9 мес. (сепсис) и второй со сроком наблюдения 33 мес. при явлениях острой коронарной недостаточности. Эти больные находились в клинико-гематологической ремиссии. Медиана наблюдения в группе — 38 мес. (диапазон 9–63 мес.). Живы 8 пациентов. У 2 пациентов наблюдается второй рецидив, остальные в ремиссии. Лечились 7 пациентов по протоколу NHL-BFM-90 (2) или BFMT-93 (5), модифицированному

в 2009 г. для острых лимфобластных лейкозов и лимфом [35]. Одна пациентка в возрасте 85 лет с большим количеством сопутствующих заболеваний получала длительный курс (2 года) малыми дозами метотрексата с преднизолоном, который привел к улучшению (клиническая ремиссия). Среднее время наблюдения для остающихся в живых — 42 мес. 3-летняя выживаемость — 79 %. Медиана выживаемости не достигнута (рис. 8).

Недостаточный срок наблюдения не позволяет сделать достоверные выводы о рациональном протоколе терапии, но длительное непрерывное лечение имеет явное преимущество для этой группы больных, т. к., по данным литературы, 5-летняя выживаемость при этой нозологии составляет всего 18 % [4, 6, 17].

Анаплазированная крупноклеточная Т-клеточная лимфома CD30⁺ ALK⁻

Всего в группе АККЛ с представительством CD30 и без экспрессии ALK в опухолевых клетках было 24 пациента, в т. ч. 10 мужчин (21–64 года) и 14 женщин (23–70 лет). Медиана возраста — 50 лет. Только у 1 пациента была II стадия заболевания, у остальных 23 — генерализованный процесс с поражением всех групп лимфоузлов (24), печени, селезенки (14), костного мозга (10), средостения (15) и других органов. Диагноз был установлен на основании морфологических данных и иммуногистохимических параметров, среди которых принципиальное значение имели экспрессия маркера активации CD30 более чем на 70 % опухолевых клеток и высокий уровень пролиферации, определяемый по уровню маркера Ki-67 (70–100 %).

10 пациентов получали лечение по различным схемам (ABVD, BEACOPP, Dexa-BEAM, ProMACE-CytaBOM, CHOP, CHOD и др.), 14 — по программе NHL-BFM-90, двум из них была проведена аутотрансплантация в период ремиссии. Несмотря на агрессивную терапию, результаты остаются неудовлетворительными. Умерло 11 (45,8 %) больных, в т. ч. имевшие рецидив после аутотрансплантации. Медиана наблюдения среди умерших — 15 мес. Среднее время наблюдения для остающихся в живых — 37,92 мес. Медиана выживаемости — $24,44 \pm 0,01$ мес. (рис. 8). Повидимому, для лечения пациентов с этой нозологической формой требуется поиск новых протоколов.

Анаплазированная крупноклеточная Т-клеточная лимфома CD30⁺ ALK⁺

Группа состояла из 20 пациентов: 10 мужчин (17–57 лет) и 10 женщин (16–65 лет). Медиана возраста — 26 лет. У 1 пациентки была II стадия болезни (с поражением кожи), у остальных наблюдались выраженная генерализация и симптомы интоксикации (III–IV стадия). 2 пациента поступили в терминальной стадии после лечения в других учреждениях. У 19 из 20 пациентов процесс был генерализованным с вовлечением лимфоузлов (19), печени, селезенки (11), костного мозга (4), средостения (12), легких (7), мягких тканей (2) и других органов. Диагноз был установлен на основании морфологической картины резко анаплазированной крупноклеточной лимфомы с наличием отдельных маркеров Т-лимфоцитов, CD45RO⁺, cCD3⁺ CD43⁺ и экспрессией CD30 и ALK. Пролиферация, определяемая по уровню Ki-67, достигала 90–100 %.

Проводилось лечение по программе NHL-BFM-90 (18 пациентов) [36]. Умерло 4 пациента с медианой наблюдения 5 мес.: 3 — на первом этапе лечения в связи тяжестью состояния при поступлении и септическими осложнениями; 1 — от раннего рецидива, осложненного нейрорлейкозом и гнойным менингитом одновременно. Живы 16 пациентов с медианой наблюдения 48,5 мес. Среди них рецидив наблюдался у только у 1 пациента

(после терапии по программе NHL-BFM-90 и аутотрансплантации). Ремиссия получена с помощью непрограммного лечения, после чего проведена аллотрансплантации костного мозга от сибса [37].

Медиана выживаемости в группе не достигнута, 4-летняя выживаемость — 80 % (рис. 8).

Лимфобластные Т-клеточные лимфомы (из клеток-предшественниц)

Т-клеточные лимфобластные лимфомы (Т-ЛБЛ) диагностированы у 35 пациентов (10,7 % всех ТКЛ). Среди них — 21 мужчина (17–69 лет) и 14 женщин (17–71 год). Медиана возраста в группе — 31 год. II стадия болезни наблюдалась только у 1 пациента, у остальных была III или IV стадия заболевания с выраженными явлениями интоксикации. Лимфоузлы были поражены у всех пациентов данной группы, средостение — у 18, плевра — у 14, перикард — у 10, костный мозг — у 20, печень, селезенка — у 20, мягкие ткани — у 2, яичники, почки, кожа, щитовидная железа — по 1 случаю.

До верификации диагноза Т-ЛБЛ у 12 пациентов была ранее установлена зрелоклеточная ПТКЛн и проводилось лечение СНОР-подобными курсами. После повторных исследований первичного материала диагноз был изменен, т. к. были выявлены маркеры ранних стадий Т-клеточной дифференцировки. Этим пациентам проводилось лечение по другим протоколам, в т. ч. и по модифицированному протоколу ВФМТ-93, но без достаточного эффекта. Пациенты,

у которых был сразу установлен диагноз ранней Т-ЛБЛ, получали лечение по протоколу ВФМТ-93 (GMALL) в модификации 2002 или 2009 г. с первого этапа болезни (20 случаев) [35]. Всего в группе умерло 11 пациентов с медианой наблюдения 17 мес. Живы 24 пациента. Среднее время наблюдения для них — 57,88 мес. Лечилось по поводу рецидива трое, 1 пациентка отказалась от лечения, двое после первых курсов лечения уехали за рубеж. 5 пациентов продолжают лечение по программе ВФМТ-93 [22].

Из 20 пациентов, которые лечились по модифицированной программе ВФМТ-93 (GMALL 2002 и 2009) на первом этапе, к началу 2011 г. умерло только двое с медианой наблюдения 44 мес. Медиана выживаемости в группе — 87,79 ± 0,1 мес.

В общей группе (328 пациентов) был проведен анализ по трем статистическим критериям, выявлен ряд доказанных различий, которые представлены на рис. 5–8.

Сравнительный анализ выживаемости в группах пациентов с Т-клеточными лейкозами/лимфомами:

- Выживаемость в группе Т-ПЛЛ статистически значимо ниже, чем в других группах ($p < 0,005$ для Т-ЛЛ; $p < 0,001$ для НК-ЛПЗ, $p < 0,001$ для Т-БГЛ).
- Выживаемость в группе Т-ЛЛ статистически значимо ниже, чем в группах с НК-ЛПЗ ($p < 0,025$) и Т-БГЛ ($p < 0,05$).
- Выживаемость в группах НК-ЛПЗ и Т-БГЛ не имеет статистически значимых различий.

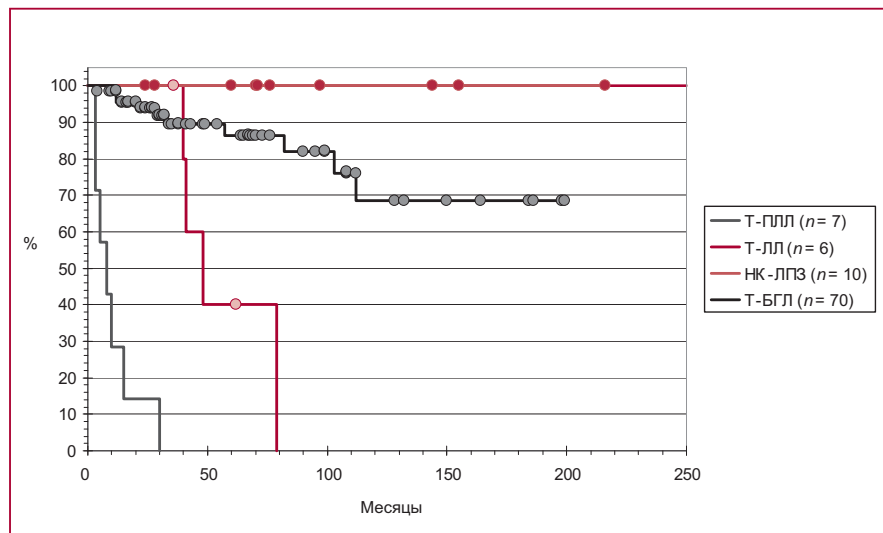


Рис. 5. Общая выживаемость в группах пациентов с Т-клеточными лейкозами/лимфомами ($n = 93$)
Т-БГЛ — Т-клеточный лейкоз из БГЛ; НК-ЛПЗ — НК-клеточные лимфопролиферативные заболевания; Т-ПЛЛ — Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; Т-ЛЛ — Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых.

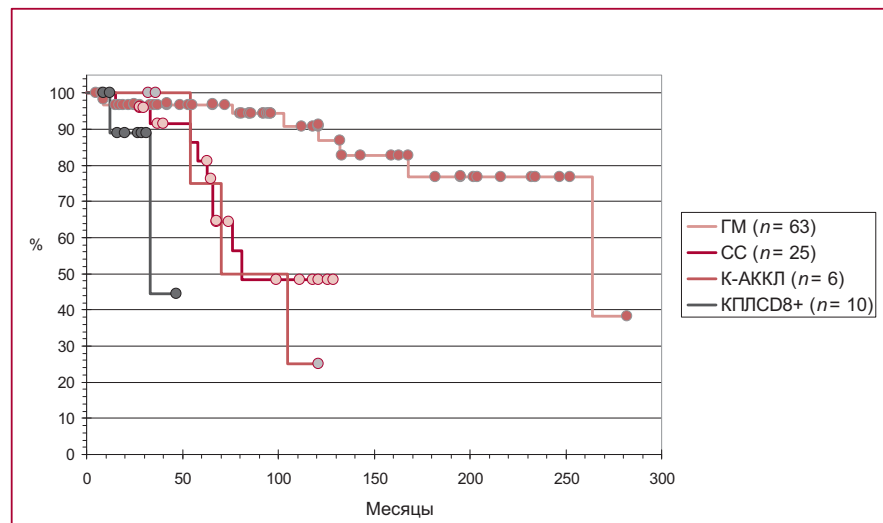


Рис. 6. Общая выживаемость в группах пациентов с первичными кожными Т-клеточными лимфомами ($n = 104$)
ГМ — грибовидный микоз; СС — синдром Сезари; К-АККЛ — кожная анаплазированная крупноклеточная лимфома CD30+; КПЛСD8+ — кожная первичная цитотоксическая лимфома CD8+.

Рис. 7. Общая выживаемость в группах пациентов с экстранодальными Т-клеточными лимфомами ($n = 27$)

Т-ЭНЛ — экстранодальные Т-клеточные лимфомы мягких тканей и других органов; Т-ГЛ — экстранодальные Т-клеточные гепатолиенальные лимфомы.

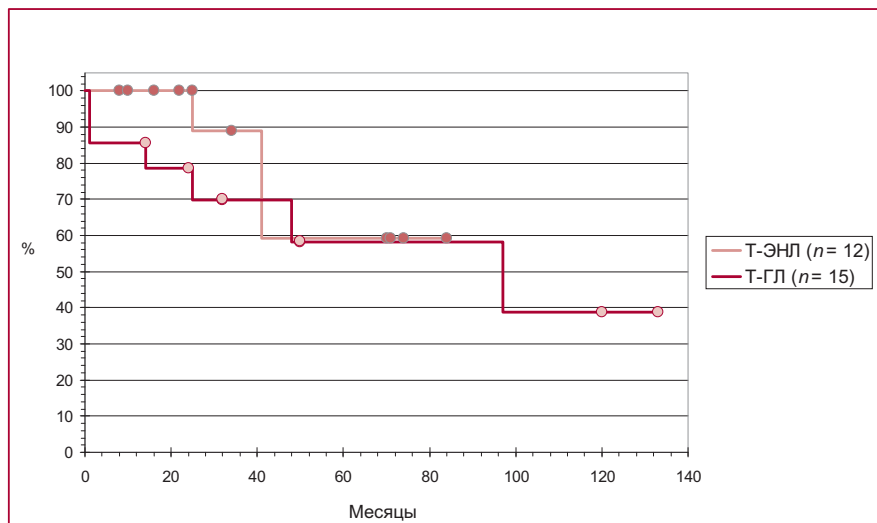
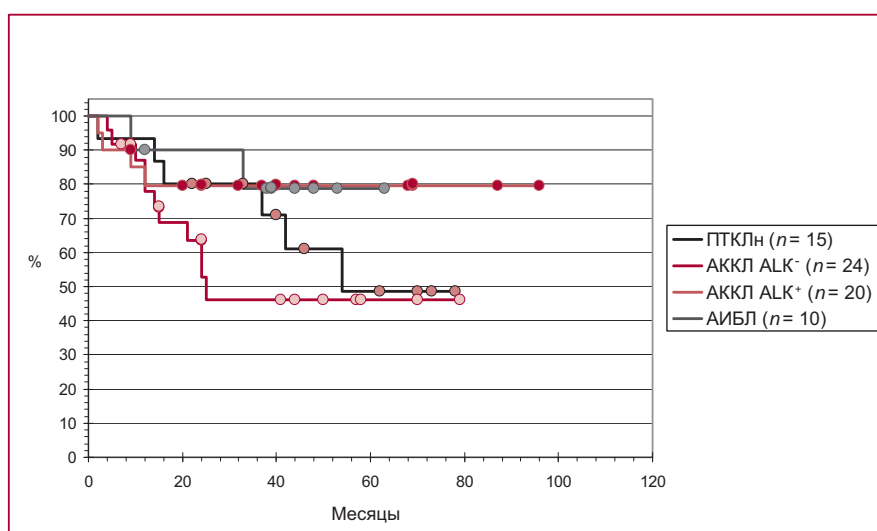


Рис. 8. Общая выживаемость в группах пациентов с периферическими нодальными Т-клеточными лимфомами ($n = 69$)

ПТКЛн — периферическая Т-клеточная лимфома, неутонченная; АИБЛ — ангиоиммунобластная лимфома; АККЛ ALK⁻ — анаплазированная крупноклеточная лимфома CD30⁺ ALK⁻; АККЛ ALK⁺ — анаплазированная крупноклеточная лимфома CD30⁺ ALK⁺.



Сравнительный анализ выживаемости в группах пациентов с первичными Т-клеточными лимфомами кожи:

- Выживаемость в группе ГМ статистически значимо выше, чем в группе с синдромом Сезари ($p < 0,001$).
- Статистически значимых различий в выживаемости других групп не выявлено (вероятно, в силу малого числа пациентов).

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПТКЛ отличаются многообразием форм при их редкой встречаемости, поэтому они трудны для рандомизированных исследований с целью разработать рациональные протоколы лечения. Сравнение результатов выживаемости пациентов нашей группы с показателями других групп в России не проводилось, т. к. опубликованных отечественных исследований, проведенных на достаточно больших группах пациентов с ТКЛ, нет. Зарубежные публикации, с которыми можно сравнить результаты наших исследований, редко касаются всего комплекса Т-клеточных нозологий по данному вопросу, обычно это отдельные группы ТКЛ (нодальные, экстранодальные или кожные) [4, 12, 15, 28].

Результаты лечения в общей группе ПТКЛ, по данным клиник США и Европы, остаются неудовлетворительными. 5-летняя выживаемость, по последним данным (2009–2010 гг.), для ТКЛ с системным поражением составляет 20–50%. Высокодозная терапия с последующей аутотран-

сплантацией несколько улучшила показатели, но она выполнима только у пациентов с длительно существующей полной ремиссией. При использовании аутотрансплантации выживаемость увеличилась при ТКЛ только до 49–53% [12, 16].

Полученные нами хорошие результаты в общей группе (75% пациентов, достигших 5-летней выживаемости), возможно, связаны как с большим количеством пациентов с хроническими формами ПТКЛ (143 из 328), так и с изменением в последние годы тактики лечения при агрессивных процессах. Оказалось, что даже интенсивная терапия в виде кратковременных курсов не способствует увеличению выживаемости при агрессивных ТКЛ. Дальнейшая интенсификация кратковременных программ малоперспективна для некоторых нозологических форм ТКЛ не только вследствие токсичности такой терапии, но и в связи с особенностями патофизиологии системы Т-лимфоцитов. Длительность жизни Т-лимфоцитов очень велика по сравнению с большинством клеточных систем организма, в т. ч. с В-лимфоцитами. Это обстоятельство может объяснять значительно более частые рецидивы при Т-клеточных опухолях, чем при В-клеточных.

Высокодозная импульсная терапия, проводимая с целью полной эрадикации опухолевого клона (модификация протокола NHL BFM-90), применялась при системных генерализованных АККЛ (с индексом пролиферативной активности 50–100%) с первых этапов заболевания вне зависимости от области первичного поражения. Высокая эффективность ее отмечена только при АККЛ ALK⁺. При других анаплази-

рованных ТКЛ эффект лечения не столь значимый. Требуется дальнейшие исследования, связанные с возможностью разграничения этой группы на первичные и вторичные процессы, а также с необходимостью разработки патогенетически более обоснованной тактики лечения. Изучение экспрессии генов при ПТКЛ уже показало выраженную их неоднородность при этих опухолевых процессах, что требует дальнейшего изучения [11, 19]. При генерализованных агрессивных Т-клеточных опухолях можно предполагать наличие опухолевых клонов с различной скоростью деления и присутствие долгоживущих стволовых опухолевых клеток. Поэтому при ТКЛ может оказаться перспективным применение длительных программ, предназначенных для воздействия на различные по скорости деления клоны клеток.

Для лечения генерализованных ТКЛ у наших пациентов в последние годы впервые использовались программы, предназначенные для лечения острых лейкозов (модификации программы GMALL 2002 и 2009 гг.). Применение такой программы лечения для генерализованных форм периферических нодальных ТКЛ было связано с частым поражением переднего средостения с вовлечением тимуса. Наблюдалось значительное количество пациентов, которым при первичном исследовании устанавливался диагноз зрелоклеточного заболевания, но затем, при повторном иммуногистохимическом исследовании с употреблением расширенной панели моноклональных антител, диагноз был изменен в связи с наличием признаков лимфобластного (из предшественников) процесса. До уточнения диагноза эти пациенты успевали получить лечение по протоколам, предназначенным для зрелоклеточных лимфом на первом этапе лечения. Переход на другой протокол лечения после уточнения диагноза не приводил, как правило, к стабильным результатам. Проведение лечения у пациентов с подтвержденными зрелоклеточными лимфомами (ПТКЛн, АИБЛ) по протоколам, предназначенным для острого лимфобластного лейкоза, напротив, способствовало более длительной выживаемости при отсутствии рецидивов. Небольшое количество пациентов с ПТКЛ, леченных по данному протоколу (7 пациентов), пока не позволяет статистически значимо подтвердить эффективность такого лечения, хотя все пациенты находились в клинико-гематологической ремиссии после лечения (11–78 мес.). Лечение лимфобластных лимфом по протоколу ВФМТ-93 (GMALL) в модификациях 2002 и 2009 гг. привело к удовлетворительным результатам (90 % ремиссий), но требуется дальнейшее изучение в сравниваемых группах, несмотря на то что медиана выживаемости в общей группе достигла 87,79 мес.

Неудовлетворительные данные выживаемости наблюдались у пациентов с несколькими редко встречающимися нозологиями: Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых, первичная кожная Т-клеточная цитотоксическая лимфома CD8⁺.

При хронических, длительно протекающих ПТКЛ тактика лечения была нами изменена в связи с результатами, полученными в экспериментальных работах. В них было доказано, что интерферон и ряд цитокинов могут быть полезными терапевтическими агентами для лечения «тлеющих» кожных лимфом, в то время как кортикостероиды, интенсивная химиотерапия нарушают взаимодействие клеток микроокружения, снижают противоопухолевый иммунитет и способствуют прогрессированию опухоли [38]. Широкое применение интерферона- α в качестве монотерапии или базового препарата в сочетании с другими агентами (ретиноиды, PUVA, цитостатики в поддерживающей дозе) позволило добиться хороших результатов при грибовидном микозе и синдроме Сезари, а также показать перспектив-

ность применения такой тактики для других форм кожных ТКЛ и для панникулитоподобной ТКЛ.

Только при появлении признаков трансформации процесса применение полихимиотерапии становится оправданным при кожных ТКЛ [33, 34].

Положительные результаты выживаемости при Т- и НК-клеточных «тлеющих» процессах из больших гранулярных лимфоцитов в достаточно большой группе пациентов подтвердили эффективность тактики выжидания и проведения лечения только цитопенических осложнений, а также отсутствие необходимости в назначении полихимиотерапии без доказанной трансформации процесса.

Препараты, действующие на ангиогенез, обладающие иммуномодулирующими свойствами, ингибиторы гистон-деацетилазы, моноклональные антитела, интерлейкины применялись как дополнительные агенты у ряда пациентов с различными нозологическими формами ПТКЛ, в основном у больных с рецидивами и резистентностью к лечению. Анализ их эффекта в данном сообщении не проводился из-за отсутствия исследований в сравниваемых группах по разработанному протоколу. Применение всех таких агентов перспективно для ПТКЛ, но требует разработки рациональных протоколов лечения и определения их места в комбинированном лечении ПТКЛ, как и места различных видов лучевой терапии [39–40].

В целом определение выживаемости больных ПТКЛ, наблюдавшихся в клинике ГНЦ в течение 10 лет, позволили отметить увеличение ее длительности для пациентов с наиболее распространенными Т-клеточными лимфомами, как агрессивными, так и хроническими, что связано с эффективностью применяемых в ГНЦ протоколов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jaffe E.S. Pathobiology of peripheral T-cell lymphomas. Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2006; 126: 317–22.
2. Armitage J., Vose J., Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J. Clin. Oncol. 2008; 26(25): 4124–30.
3. Kinney M.C., Jones D. Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. The WHO-EORTC classification and the increasing recognition of specialized tumor types. Am. J. Clin. Pathol. 2007; 127: 670–86.
4. Morabito F., Gallamini A., Stelitano C. et al. Clinical relevance of immunophenotype in a retrospective comparative study of 297 peripheral T-cell lymphomas, unspecified, and 496 diffuse large B-cell lymphomas: experience of the Intergruppo Italiano Linfomi. Cancer 2004; 101: 1601–8.
5. Jaffe E., Raffkiaer E. Mature T-cell and NK-cell neoplasms: introduction. In: World Health Organization classification of tumours. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed. by E.S. Jaffe, N.L. Harris et al. Lyon: IARC Press, 2001: 191–4.
6. Au W.-Y., Ma S.-Y., Chim C.-S. et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years. Ann. Oncol. 2005; 16: 206–14.
7. Nava V.E., Jaffe E.S. The pathology of NK-cell lymphomas and leukemias. Adv. Anat. Pathol. 2005; 12: 27–34.
8. Al Shemmari S.H., Ameen R.M., Sajjani K.P. Extranodal lymphoma: a comparative study. Hematology 2008; 13(3): 163–9.
9. Rodriguez-Pinilla S.M., Atienza L., Murillo C. et al. Peripheral T-cell lymphoma with follicular T-cell markers. Am. J. Surg. Pathol. 2008; 32(12): 1787–99.
10. Lim S.T., Hee S.W., Quek R. et al. Comparative analysis of extra-nodal NK/T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: significant differences in clinical characteristics and prognosis. Eur. J. Haematol. 2008; 80(1): 55–60.
11. de Leval L., Bisig B., Thielen C. et al. Molecular classification of T-cell lymphomas. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2009; 72: 125–43.
12. Savage K.J., Chhanabhai M., Gascoyne R.D., Connors J.M. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Ann. Oncol. 2004; 15: 1467–75.
13. Au W.Y., Ma S.Y., Chim C.S. et al. Clinicopathologic features and treatment outcome of mature T-cell and natural killer-cell lymphomas diagnosed according to the World Health Organization classification scheme: a single center experience of 10 years. Ann. Oncol. 2005; 16: 206–14.
14. Chiang A.K., Srivastava G., Lau P.W., Ho F.C. Differences in T-cell receptor gene rearrangement and transcription in nasal lymphomas of natural killer and T-cell types: implications on cellular origin. Hum. Pathol. 1996; 27: 701–7.

15. Gross S.A., Zhu X., Bao L. et al. A prospective study of 728 cases of non-Hodgkin lymphoma from a single laboratory in Shanghai, China. *Int. J. Hematol.* 2008; 88(2): 165–73.
16. Lee Y., Uhm J.E., Lee H.Y. et al. Clinical features and prognostic factors of patients with "peripheral T cell lymphoma, unspecified". *Ann. Hematol.* 2009; 88(2): 111–9.
17. Jaffe E.S. Pathobiology of Peripheral T-cell Lymphomas. [T-cell Lymphoma]. *Hematology* 2006: 317–322.
18. Evens A.M., Gartenhaus R.B. Treatment of T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2004; 5: 289–303.
19. Agostinelli C., Piccaluga P.P., Went P. et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified: the stuff of genes, dreams and therapies. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61(11): 1160–7.
20. Rudiger T., Weisenburger D.D., Anderson J.R. et al.; for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 140–9.
21. Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M. et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001; 97: 3699–706.
22. Hoelzer D., Gokbuget N., Digel W. et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99: 4379–85.
23. Gokbuget N., Hoelzer D., Arnold R. et al. Treatment of Adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2000; 14: 1307–25.
24. Никитин Е.А., Сидорова Ю.В., Рыжикова Н.В. и др. Определение Т-клеточной клональности по гамма-цепи TCR: окончательные данные. *Тер. арх.* 2006; 78(7): 52–7.
25. Валиев Т.Т., Виноградова Ю.Е., Чернова Н.Г. и др. Ремиссия при Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе на курсе FMC. *Тер. арх.* 2006; 78(7): 87–90.
26. Tanosaki R., Tobinai K. Adult T-cell leukemia-lymphoma: current treatment strategies and novel immunological approaches. *Exp. Rev. Hematol.* 2010; 3(6): 743–53.
27. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Самойлова П.С. и др. Клинические и иммуноморфологические варианты Т/НК-клеточных лимфолейкозов из больших гранулярных лимфоцитов. *Гематол. и трансфузиол.* 2009; 54(2): 14–9.
28. Vidulich K.A., Talpur R., Bassett R.L., Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int. J. Dermatol.* 2009; 48(3): 243–52.
29. Duvic M., Foss F.M. Mycosis fungoides: pathophysiology and emerging therapies. *Semin Oncol.* 2007; 34(6 Suppl. 5): S21–8.
30. Querfeld C., Rosen S.T., Guitart J., Kuzel T.M. The spectrum of cutaneous T-cell lymphomas: new insights into biology and therapy. *Curr. Opin. Hematol.* 2005; 12: 273–8.
31. Vonderheid E.C., Bernengo M.G. The Sezary syndrome: hematologic criteria. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2003; 17: 1367–89.
32. Riou-Gotta M.O., Fournier E., Mermet I. et al. Primary cutaneous lymphomas: a population-based descriptive study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49(8): 1537–44.
33. Виноградова Ю.Е., Цыба Н.Н., Гилязитдинова Е.А. и др. Опыт лечения грибовидного микоза и синдрома Сезари в зависимости от стадий заболевания. *Онкогематология* 2009; 2(4): 326–34.
34. Виноградова Ю.Е., Илюшкина Е.А., Капланская И.Б. и др. Особенности диагностики и лечения кожных Т-клеточных лимфом в стадии трансформации в лимфосаркому. *Тер. арх.* 2009; 81(7): 57–61.
35. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Исаев В.Г. и др. Первые итоги терапии Рh⁻негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. *Тер. арх.* 2008; 83(7): 11–7.
36. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б. и др. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. *Тер. арх.* 2008; 80(7): 33–7.
37. Аитова Л.Г., Виноградова Ю.Е., Кравченко С.К. Применение высокодозной терапии NHL-BFM-90 с трансплантацией аутологичных стволовых клеток у взрослого больного с прогностически неблагоприятной формой анаплазированной Т/О клеточной крупноклеточной АЛК+ лимфосаркомой. *Гематол. и трансфузиол.* 2009; 54(3): 4–6.
38. Girardi M., Heald P.W., Wilson L.D. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1978–88.
39. Cheson B.D. Novel therapies for peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Curr. Opin. Hematol.* 2009; 16: 299–305.
40. Piekarz R.L., Frye R., Turner M. et al. Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5410–7.

