

Лимфома «серой» зоны. Примеры редкой клинической манифестации заболевания

А.Е. Мисюрина¹, С.К. Кравченко¹, Я.К. Мангасарова¹, А.У. Магомедова¹, А.М. Ковригина¹, Л.Т. Шимановская¹, Е.А. Фастова¹, В.А. Мисюрин², С.В. Модел¹, Д.А. Чеботарев¹, И.Э. Костина¹, В.Г. Савченко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В-клеточная лимфома неклассифицируемая (ВКЛН), занимающая промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и лимфомой Ходжкина (ЛХ), впервые выделена в отдельную нозологическую форму в классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани (ВОЗ, 2008). В классификации ВОЗ 2017 г. данная нозологическая форма называется медиастинальной лимфомой «серой» зоны. Несмотря на наличие общих патоморфологических характеристик первичной В-клеточной медиастинальной лимфомы и ЛХ, клинические особенности и оптимальная тактика терапии данной нозологической формы четко не определены. Нередко опухоль характеризуется вовлечением структур средостения и прилежащих тканей (медиастинальная лимфома «серой» зоны – МЛСЗ), однако могут встречаться и другие локализации заболевания. В настоящей статье приведено два примера клинической манифестации ВКЛН, занимающей промежуточное положение между ДВККЛ и ЛХ, иллюстрирующих гетерогенность данной нозологической формы. Первый случай представлен примером ВКЛН с поражением сердца, проявившейся нарушениями ритма и проводимости. Несмотря на неблагоприятный прогноз больных ВКЛН, а также отягощенный соматический статус пациентки, терапия по программе R-DA-EPOCH, содержащая антрациклиновые антибиотики, позволила достичь полной ремиссии заболевания. Второй случай иллюстрирует медиастинальную лимфому «серой» зоны, представленную первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, диагностированной в дебюте заболевания, и классической ЛХ, нодулярный склероз II типа, выявленный при повторной биопсии, которая выполнена в связи с прогрессированием болезни (метахронное развитие опухолей). Несмотря на множество курсов полихимиотерапии различной интенсивности (6 R-(DA)-EPOCH, 1 R-DHAP, Dexamethasone, IGV + oxaliplatin, терапию анти-CD19 и анти-CD30 CAR T-клетками), полной ремиссии заболевания удалось достичь благодаря применению таргетной терапии – анти-PD1 в сочетании с лениалидомидом. Консолидация ремиссии выполнена трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. Таким образом, мы продемонстрировали два примера одного заболевания, различных по клинической манифестации, ответу на терапию, что подчеркивает важность исследования биологических основ патогенеза и новых подходов к терапии.

Ключевые слова: медиастинальная лимфома «серой» зоны, В-клеточная лимфома неклассифицируемая, занимающая промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина.

Для цитирования: Мисюрина А.Е., Кравченко С.К., Мангасарова Я.К. и др. Лимфома «серой» зоны. Примеры редкой клинической манифестации заболевания. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (4): 107–113. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000071

Gray-zone lymphoma. Examples of rare clinical manifestation

A.E. Misyurina¹, S.K. Kravchenko¹, Ya.K. Mangasarova¹, A.U. Magomedova¹, A.M. Kovrigina¹, L.T. Shimanovskaya¹, E.A. Fastova¹, V.A. Misyurin², S.V. Model¹, D.I. Chebotarev¹, I.E. Kostina¹, V.G. Savchenko¹

¹National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Mediastinal gray-zone lymphoma (MGZL, lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma) was declared as a separate entity in WHO classification of Tumors of Haematopoetic and Lymphoid Tissues in 2008 and 2017 years. Despite of similar pathomorphological characteristics between primary mediastinal B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma, clinical features and optimal therapeutic approach to MGZL are not clearly defined. Usually MGZL manifests with mediastinal lymphadenopathy, although extranodal lesions often occur (grey-zone lymphoma, GZL). Patients with MGZL have unfavorable prognosis, taking into account high rate of relapse. This article describes two cases of MGZL. First case manifested by arrhythmias due to primary heart involvement. In spite of cardiac failure antracycline-containing chemotherapy (6 courses of R-DA-EPOCH) it allowed to achieve a complete remission and resolving of arrhythmias. Second case was represented by metachronous tumors: primary mediastinal B-cell lymphoma at the time of disease onset and classical Hodgkin lymphoma, NS II, diagnosed after disease progression. Thus, we demonstrated two examples of MGZL that differ by clinical manifestation, response to chemotherapy, which emphasizes an importance of pathogenesis studying, and using of new therapeutic approaches.

Keywords: mediastinal gray-zone lymphoma, B-cell lymphoma unclassified with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma.

For citation: Misyurina A.E., Kravchenko S.K., Mangasarova Ya.K., et al. Gray-zone lymphoma. Examples of rare clinical manifestation. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (4): 107–113. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000071

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома
КТ – компьютерная томография
КТИ – кардиоторакальный индекс
ЛХ – лимфома Ходжкина
МЛСЗ – медиастинальная лимфома «серой» зоны

ПМВКЛ – первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома
ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография
РФП – радиофармпрепарат
ВКЛН – В-клеточная лимфома неклассифицируемая
CAR T-клетки – Т-клетки с химерным антигенным рецептором

В-клеточная лимфома неклассифицируемая (ВКЛН), занимающая промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и лимфомой Ходжкина (ЛХ), впервые выделена в отдельную нозологическую форму в классификации опухолей гемопозитической и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г. [1]. В классификации ВОЗ 2017 г. данная нозологическая форма переименована в медиастинальную лимфому «серой» зоны (МЛСЗ) [2]. Несмотря на наличие общих патоморфологических характеристик между первичной ВКЛН и ЛХ, клинические особенности и оптимальная тактика терапии данной нозологической формы четко не определены. Нередко опухоль характеризуется вовлечением структур средостения и прилежащих тканей (легких, плевры, сердца), однако могут встречаться и другие локализации заболевания [3, 4]. Случаи, когда лимфома манифестирует с первичного поражения миокарда, редки. К настоящему моменту в литературе описано приблизительно 80 случаев лимфом с первичным вовлечением сердца [5]. Гистологический тип опухоли чаще может соответствовать ДВККЛ, реже – первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме (ПМВКЛ) [6]. ВКЛН характеризуется высокой частотой экстранодального поражения (55% случаев заболевания) [7]. Данный тип лимфомы имеет aberrантные морфологические и иммуногистохимические характеристики, перекрестные между ДВККЛ и ЛХ. Кроме того, описано метастатическое развитие ДВККЛ и ЛХ [2].

В настоящей статье мы приводим описание двух клинических случаев ВКЛН, демонстрирующих гетерогенность клинических проявлений заболевания.

Пациентка Ф., 28 лет. В июле 2013 г. при диспансеризации на флюорограмме выявлено утолщение талии сердца. При компьютерной томографии (КТ) в миокарде левого предсердия выявлены патологические массы, распростра-

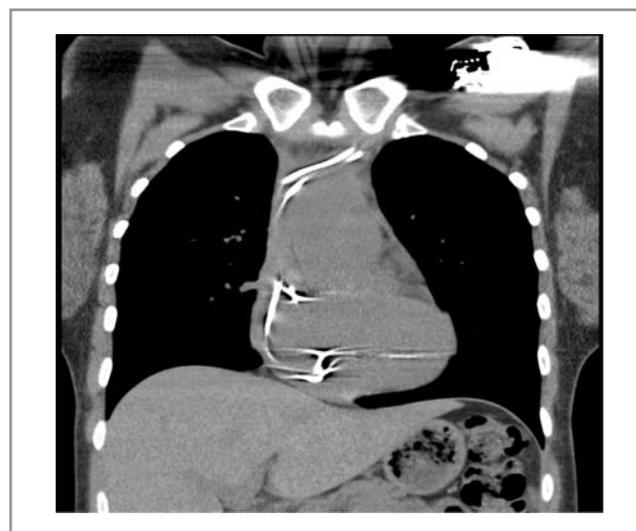


Рис. 1. КТ органов грудной клетки пациентки Ф. (2013).

В проекции верхней полой вены и сердца определяются электроды искусственного водителя ритма, обуславливающие артефакты. С уровня верхнего средостения до основания сердца, окружая со всех сторон сосуды верхнего средостения и трахею и распространяясь по контуру правого предсердия, определяется плюс-ткань мягкотканной плотности, неомогенно накапливающая контрастный препарат (с участками относительно интенсивного накопления), поперечными размерами на уровне бифуркации трахеи 87×21 мм.

няющиеся вдоль атриовентрикулярной борозды, а также циркулярно по ушку левого предсердия, размером 87×21 мм; узлоподобные образования до 28×14 мм по листкам перикарда; жидкость в полости перикарда – 17 мм (рис. 1). Вскоре появилась слабость, одышка при физической нагрузке, головокружение, обусловленные переходящей атриовентрикулярной блокадой (АВ-блокадой) 2–3-й степени, трепетанием предсердий, синдромом слабости синусового узла (минимальная частота сердечных сокращений – 22 уд/мин; рис. 2). В августе 2013 г. больной установлен двухкамерный электрокардиостимулятор Adapta DD (Medtronic, США), жалобы регрессировали. В 2014 г. при контрольной КТ органов грудной клетки отмечалось умеренное увеличение образования сердца, в 2015 г. в связи с наступлением беременности контрольное КТ органов грудной клетки не выполнялось. В апреле 2016 г. на сроке беременности 34 нед пациентка направлена на консультацию в ФГБУ НМИЦ гематологии в связи с выраженным увеличением образования в средостении, персистирующей формой мерцания-трепетания предсердий (тахисистолический вариант). Получала терапию соталолом 120 мг/сут. При осмотре пальпировалось мягкоэластическое образование над яремной вырезкой, размером 2×2 см, не спаянное с кожей, которое вызывало чувство давления при наклоне головы, кашель. По данным КТ органов грудной клетки – средостение расширено; в нем выявлены многочисленные объемные образования с нечеткими краями, отмечено рас-

Сведения об авторах:

Кравченко Сергей Кириллович – к.м.н., зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Мангасарова Яна Константиновна – к.м.н., гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Магомедова Аминат Умарасхабовна – д.м.н., в.н.с. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Ковригина Алла Михайловна – д.б.н., проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Шимановская Лилия Тагировна – клинический ординатор отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Фастова Екатерина Александровна – аспирант отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Мисюрин Всеволод Андреевич – к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Модел Сергей Викторович – к.м.н., с.н.с., кардиолог отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Чеботарев Дмитрий Александрович – аспирант патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Костина Ирина Эдуардовна – зав. отд-нием рентгенологии и компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Савченко Валерий Григорьевич – д.м.н., проф., академик РАН, ген. директор ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Контактная информация:

Мисюрина Анна Евгеньевна – к.м.н., гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии»; тел.: +7(495)612-23-61; e-mail: anna.lukina1@gmail.com

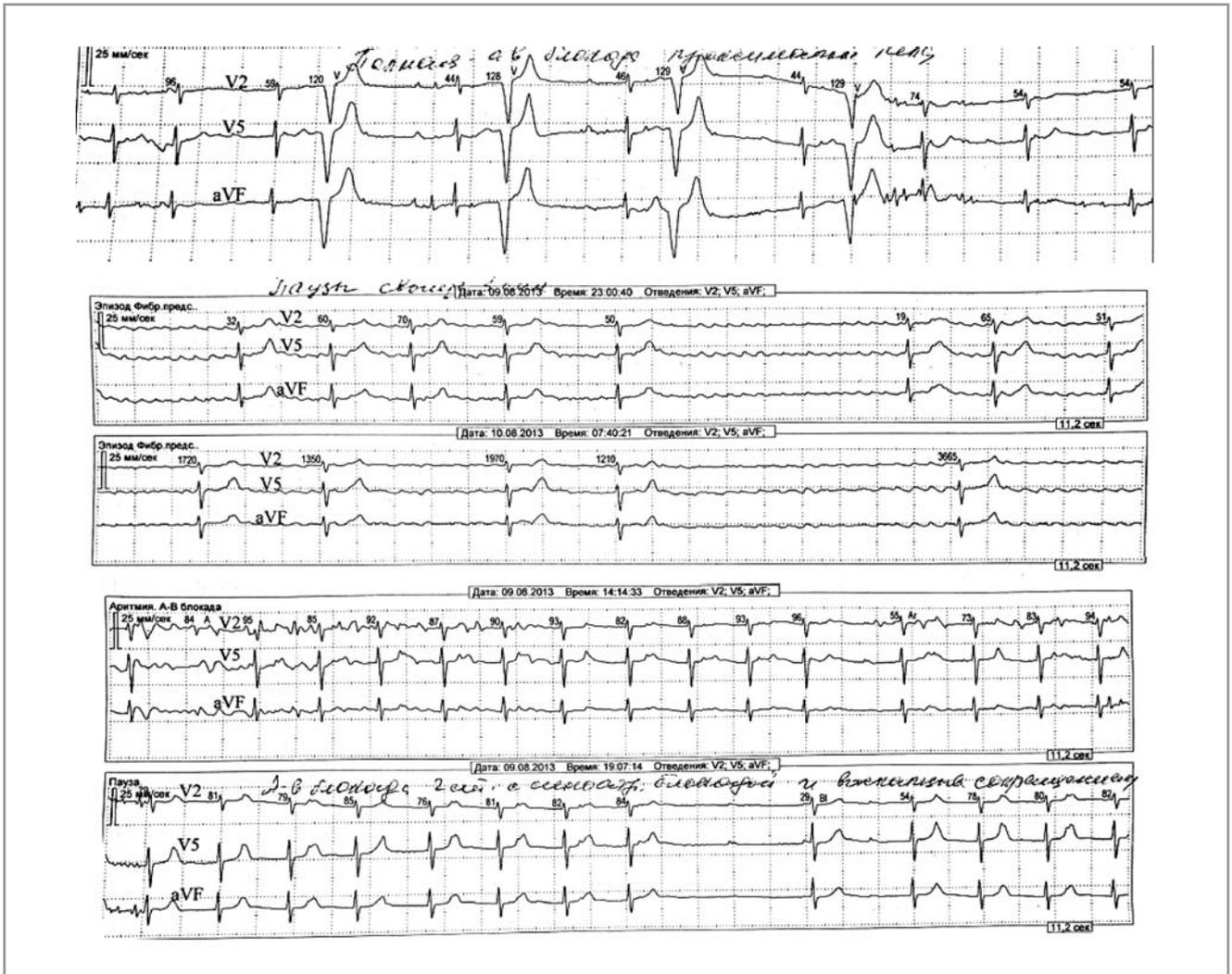


Рис. 2. Холтеровское мониторирование пациентки Ф. в дебюте нарушений ритма и проводимости (до установления электрокардиостимулятора).

Синусовый ритм с прогрессирующей степенью АВ-блокады (от 2-й степени до полной поперечной блокады проксимального типа с сочетанной синоатриальной блокадой), эпизодами АВ-диссоциации, переходящей в постоянную фибрилляцию предсердий с многочисленными паузами свыше 2,0 и 3,0 с (синдром слабости синусового узла). Желудочковая экстрасистолия, бигеминия, тригеминия. Выраженная брадикардия до 26 уд/мин.

ширение тени сердца [кардиоторакальный индекс (КТИ) – 52,5%]. В полости перикарда содержимое толщиной 22 мм (рис. 3). Учитывая высокий риск интраоперационных осложнений у матери и плода при выполнении пункционной биопсии в условиях местного обезболивания, в марте 2016 г. пациентке проведено оперативное родоразрешение кесаревым сечением на сроке беременности 34 нед. Родился живой недоношенный мальчик. Масса тела 2440 г, рост 46 см, 7/7 баллов по шкале Апгар.

В послеродовом периоде биопсию опухолевого образования решено выполнить после коррекции нарушений ритма сердца. Удлинение интервала Q–T, персистирование трепетания предсердий повышали риск жизнеугрожающих аритмий во время планируемой торакоскопии, в связи с чем уменьшена доза соталолола до 40 мг 2 раза в сутки, добавлен аллапинин 25 мг 2 раза в сутки. В результате проводимой терапии отмечено восстановление ритмовождения первого порядка, синусового ритма, нормализация длительности электрической систолы, регресс АВ-блокады со 2–3-й степени до 1-й степени (рис. 4). 02.04.2016 проведена

торакоскопия, биопсия опухоли миокарда, во время которой использовалась биполярная коагуляция, учитывая риск асинхронной сердечной деятельности при применении униполярной коагуляции. Интраоперационно: в переднем верхнем средостении на протяжении 8 см определялось опухоль плотноэластической консистенции, малоподвижная, белесоватого цвета, интимно прилегающая к перикарду и крупным сосудам. Новообразование располагалось от уровня верхней полой вены до нижней легочной вены. Отдельные ретрокавальные и паратрахеальные лимфатические узлы до 1,5 см, плотноэластической консистенции, сероватого цвета, умеренно подвижные.

По данным гистологического исследования фрагментов новообразования: лимфоидная пролиферация клеток разного размера с наличием разрозненно расположенных крупных одноядерных форм (рис. 5, 6, см. на цветной вклейке). По данным иммуногистохимического исследования, опухолевые клетки разных размеров (в том числе средних и крупных размеров), расположенные в виде пластов и разрозненно, экспрессировали CD20 (мономорфная



Рис. 3. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием пациентки Ф. (2016).

От уровня грудинного отрезка ключиц и на всем протяжении как переднего, так и заднего средостения – образование мягкотканой плотности, обусловившее расширение поперечных размеров средостения примерно до 88 мм, плохо дифференцировавшееся от окружающих анатомических структур средостения (в частности, от перикарда правых отделов сердца), распространявшееся в ретрокавално-, пре- и паратрахеальное пространство, вокруг корня правого легкого и далее – в область бифуркации трахеи, а также по межжелудочковой перегородке. Образование незначительно (до 12 мм) суживало просвет трахеи, смещало ее вправо практически на всем протяжении, вплоть до уровня бифуркации. Незначительно сужен просвет главных и долевых бронхов. В обеих плевральных полостях – небольшое количество жидкости (больше справа, около 200 мл). В полости перикарда – значительное количество жидкости, общие поперечные размеры сердца – около 145 мм.

интенсивная мембранная реакция), часть опухолевых клеток CD30+ (dot-like), в части опухолевых клеток отмечается интенсивная ядерная экспрессия PAX5 и Bob1 (рис. 7–9, см. на цветной вклейке). Экспрессии CD23, EBV не обнаружено. Таким образом, установлен диагноз ВКЛН, занимающей промежуточное положение между ЛХ и ПМВКЛ.

Учитывая наличие морфологических признаков ПМВКЛ с aberrantным иммунофенотипом, выбрана тактика лечения, применяемая для ПМВКЛ, – протокол R-DA-EPOCH.

С апреля по июль 2016 г. проведено 6 курсов химиотерапии R-DA-EPOCH (4 степени увеличения доз). Уже после первого курса отмечалась регрессия АВ-блока 1-й степени, повышение общей амплитуды электрокардиограммы на 10%, установление ритмовождения первого порядка, устойчивая нормализация электрической систолы. Отмечено сокращение объема и поперечных размеров опухоли переднего средостения. По данным ПЭТ-КТ всего тела, проведенного в августе 2016 г. после 6 курсов R-DA-EPOCH, констатирована полная ремиссия заболевания. Нарушения ритма и проводимости практически полностью регрессировали. Так, эктопическая активность представлена наджелудочковой экстрасистолией и одиночной желудочковой экстрасистолой с увеличенным предэктопическим интервалом. Система электрокардиостимулятора функционировала в штатном режиме. Электрическая систола *QTc* составляла 437 мс. Продолжена терапия согололом 40 мг 1 раз в сутки с последующей отменой препарата. В настоящий момент период наблюдения за больной составляет 27 мес, сохраняется полная ремиссия заболевания.

Приводим описание еще одного клинического наблюдения.

Пациент Я., 30 лет, с января 2016 г. стал отмечать приступы затруднения дыхания и кашля, что связывал с проявлениями бронхиальной астмы. В конце июня 2016 г. отметил усиление венозного рисунка на передней стенке

грудной клетки, не обследовался. В июле 2016 г. на компьютерной томограмме органов грудной клетки выявлено новообразование средостения, поперечные размеры которого достигали 98×84 мм. Также выявлена инфильтрация легочной ткани по типу «матового стекла» в смежных с образованием парамедиастинальных отделах обоих легких. В августе 2016 г. выполнена медиастиноскопия, по данным гистологического исследования опухоли установлен диагноз ПМВКЛ. В биоптате – фрагменты фиброзной ткани с деформированным лимфоидным пролифератом из небольших и среднего размера лимфоидных клеток с округло-овальными ядрами. В части фрагментов определялся лимфоидный пролиферат из крупных клеток с округло-овальными или многодольчатыми ядрами, артифициально широкой оптически пустой цитоплазмой, участками альвеолярного фиброза (рис. 10, см. на цветной вклейке). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессировали CD45, CD20 (интенсивная мономорфная мембранная экспрессия), PAX5 (мономорфная ядерная реакция), коэкспрессировали CD23, CD30 (фокально, в значительной части опухолевых клеток), CD19+. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял 70% клеток опухолевого инфильтрата. В биоптате опухоли методом полимеразной цепной реакции выявлена B-клеточная клональность по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина.

С августа по декабрь 2016 г. больному проведено 6 курсов химиотерапии по программе R-DA-EPOCH (4 степени увеличения доз). На ПЭТ-КТ в январе 2017 г. в области переднего верхнего средостения слева определялись лимфатические узлы с гиперфиксацией радиофармпрепарата (РФП), сливающиеся между собой, общими размерами 38×27×45 мм, SUVmax 8,4, конгломерат компримировал левую плечеголовную вену. В дальнейшем отмечено увеличение размеров опухолевого конгломерата.

В качестве терапии второй линии последовательно проведены один курс по программе R-DHAP, мобилизация и сбор аутологических стволовых клеток крови. Противо-

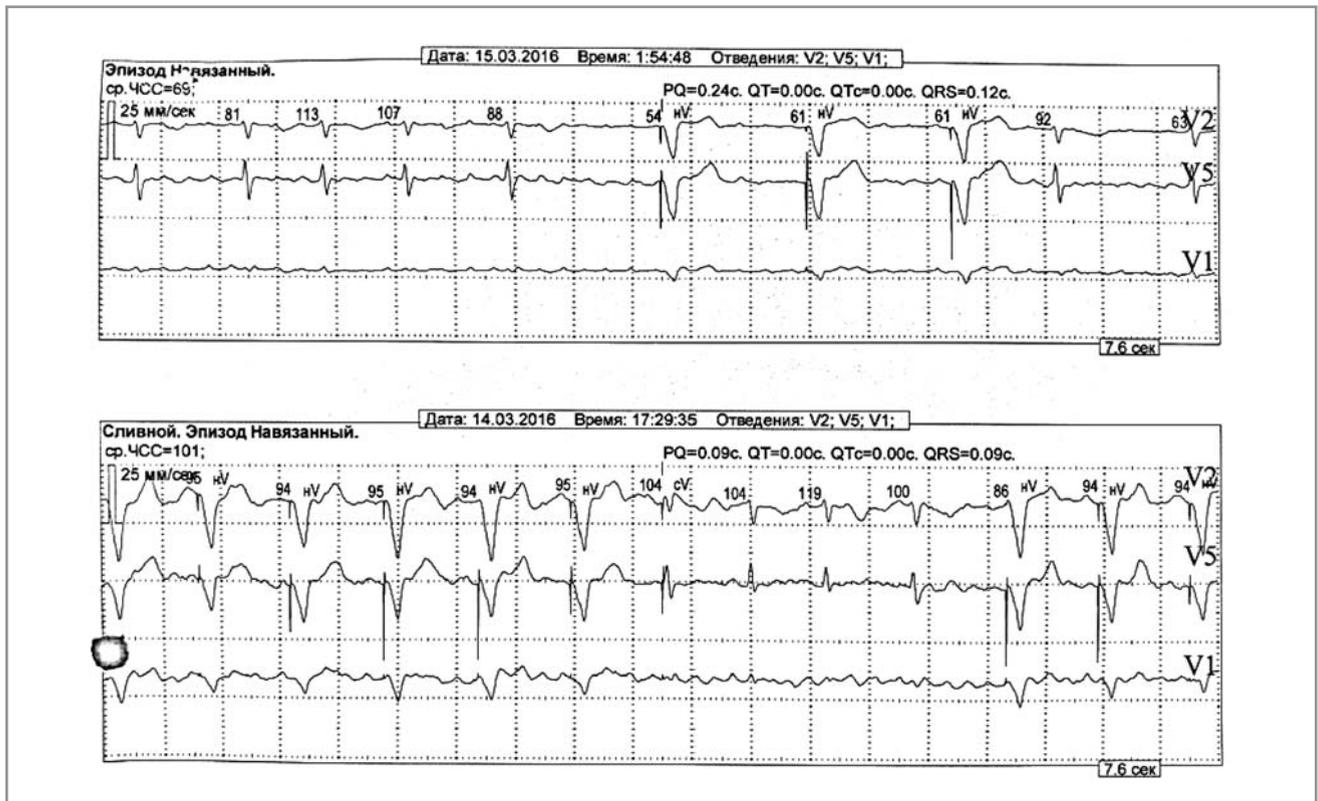


Рис. 4. Холтеровское мониторирование пациентки Ф. при поступлении в ФГБУ «НМИЦ гематологии».

За время мониторирования регистрировался базовый ритм фибрилляции предсердий с эпизодами смены ритма на трепетание предсердий с АВ-проведением 2:1, 3:1, 4:1.

опухолевый эффект не достигнут. Далее – курс R-DexaBEAM. По данным КТ отмечалось увеличение размеров образования средостения с 76,3 до 81,8 мм, а также двух перибронховаскулярных очагов уплотнения в парамедиальных отделах сегмента S_{III} левого легкого. Затем проведен курс IGEV + оксалиплатин, однако размеры опухоли оставались без динамики.

В июле 2017 г. больному проведена терапия анти-CD19 и анти-CD30 CAR T-клетками в рамках клинического исследования. Однако ремиссия заболевания не достигнута, отмечено лишь незначительное сокращение размеров образования в средостении. Через 3 мес после терапии анти-CD19 CAR T-клетками у больного отмечено появление активированных В-лимфоцитов в периферической крови, экспрессировавших маркеры CD23 и CD5, что совпало с признаками прогрессирования заболевания по данным КТ. В области сегмента S_{III} правого легкого – образование размером 9×8 мм, с «дорожкой» к корню правого легкого. Вокруг образования – зона интерстициально измененного легочного рисунка по типу «матового стекла». Аналогичное образование до 6×7 мм – в аналогичной зоне левого легкого. По плевре на уровне S_{IV} справа – образование 6 мм (рис. 11).

Учитывая первично-резистентное течение заболевания, в ноябре 2017 г. больному выполнены торакоскопия, атипичная резекция верхней доли правого легкого. При гистологическом исследовании биоптата легкого: узловое новообразование представлено реактивным микроокружением и опухолевой популяцией клеток с морфологией лакунарных клеток, клеток Ходжкина и Березовского–Штернберга–Рид, а также крупными клетками с атипичной морфологией, видны мумифицированные формы (рис. 12, 13, см. на

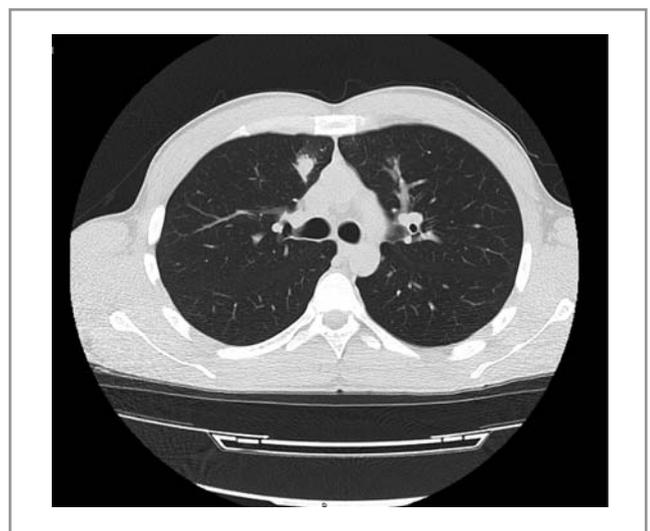


Рис. 11. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента Я. (2017). Узловое образование в парамедиастинальных отделах сегмента S_{III} правого легкого – с 8×6 мм до 14×15 мм.

цветной вклейке). В ткани легкого морфологическая картина характеризует лимфому, представленную компонентом классической ЛХ, нодулярный склероз NS II типа. По данным иммуногистохимического исследования, в пределах нодулеподобных структур среди мелких В-клеток (CD19+, CD20+, CD45+, CD79a) реактивного микроокружения опухолевые клетки экспрессировали CD30 dot-like,

CD15, PAX5 слабая ядерная экспрессия. Реакции с антителами к CD19, CD20, CD22, CD79a, Oct-2, Bob1 и EBV в опухолевых клетках негативны (рис. 14–18, см. на цветной вкладке). При реакции с антителом к PDL1 позитивны около 50% опухолевых клеток. В-клеточная клональность в биоптате опухоли не выявлена. Таким образом, диагноз пересмотрен в пользу ВКЛН, занимающей промежуточное положение между ДВККЛ и классической ЛХ, представленной метакронным развитием двух опухолей.

Учитывая резистентность лимфомы к различным режимам химиотерапии, больному проведено лечение ниволумабом и леналидомидом (три курса). Только в результате данной терапевтической комбинации у больного, спустя 27 мес непрерывного лечения, достигнута полная ремиссия, подтвержденная с помощью ПЭТ-КТ. В качестве консолидирующего лечения больному в апреле 2018 г. выполнена трансплантация аутологичных стволовых клеток крови (кондиционирование в режиме ВЕЕАМ с бендамустином). Через 7 мес наблюдения у пациента отмечался рецидив заболевания – увеличение размеров внутригрудных лимфатических узлов. Больному возобновлена терапия ниволумабом и леналидомидом, в результате применения которых ранее была достигнута ремиссия заболевания. Обсуждается вопрос о проведении трансплантации аллогенных стволовых клеток.

Обсуждение

Таким образом, мы продемонстрировали два клинических случая ВКЛН, которая имела не только общие морфологические характеристики между ДВККЛ и ЛХ, но и нетипичный вариант течения заболевания для классически протекающих лимфом с вовлечением средостения – ПМВКЛ, ДВККЛ, ЛХ [8]. Данные опухоли характеризуются в большинстве случаев благоприятным исходом и высокой химиочувствительностью. Однако при первично-резистентном течении заболевания, вовлечении преимущественно экстранодальных зон следует помнить о возможности выявления редкого варианта лимфомы – ВКЛН [9].

Известно, что лимфома «серой зоны» может иметь четыре морфологических варианта: ходжкино-подобный, напоминающий ПМВКЛ, случая комбинированной опухоли (представленной компонентами как ПМВКЛ, так и ЛХ) и метакронное развитие ПМВКЛ и ЛХ. Иммунофенотип лимфомы «серой» зоны характеризуется aberrантной экспрессией маркеров В-клеточной дифференцировки CD20, CD79a и маркеров, характерных для классической ЛХ (CD30+, CD15), а также транскрипционных факторов PAX5, Oct, Bob1, как и в представленном нами первом клиническом случае [1, 10]. Данный случай также интересен индолентным течением до

момента наступления беременности, что не типично для быстро пролиферирующих ПМВКЛ или ДВККЛ.

Во втором случае мы наблюдали метакронное развитие заболеваний. Возможно, опухоль исходно была представлена комбинированной лимфомой, однако ввиду малых размеров очагов в паренхиме легких биопсия в дебюте заболевания оказалась невозможна.

Тактика терапии медиастинальной лимфомы «серой» зоны четко не определена. Известно, что в зависимости от морфологической картины применяются как схемы лечения ЛХ (ABVD, BEACOPP), так и программы лечения ДВККЛ/ПМВККЛ (R-СНОР, R-DA-ЕРОСН) [7]. Тем не менее ВКЛН характеризуется высокой частотой рецидива заболевания и первичной резистентности заболевания, в частности при применении интенсивных протоколов терапии. В исследовании W.H. Wilson и соавт. (2014) из 24 пациентов с ВКЛН у 9 больных отмечался возврат болезни, а 5 из них погибли от прогрессирования заболевания, несмотря на агрессивную терапию «спасения» и/или трансплантацию аллогенных стволовых клеток (аллоТСК) [11]. К. Dunleavy и соавт. в 2009 г. показали, что беспрогрессивная и общая выживаемость у больных лимфомой «серой» зоны значимо ниже, чем у больных ПМВККЛ, при применении программ R-DA-ЕРОСН ($p < 0,0001$ и $p < 0,05$, соответственно) [12, 13].

Заключение

Исторически подход к лечению лимфомы «серой» зоны во многом основан на морфологических характеристиках опухоли: в случае преобладания признаков ЛХ проводится терапия, специфичная для ЛХ, аналогичная ситуация при преобладании морфологических признаков первичной медиастинальной лимфомы [11].

В первом клиническом случае у больной достигнута длительная ремиссия заболевания в результате терапии R-DA-ЕРОСН, однако во втором случае отмечено первично-резистентное течение заболевания при применении той же схемы терапии и последующего лечения второй линии, что может объясняться различиями в биологических характеристиках данной гетерогенной группы заболеваний. Изучение биологических характеристик опухолевого процесса позволит с успехом применять таргетное воздействие, в частности, анти-PD1-антитела, как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированного лечения, что может дать надежду пациентам с первично-резистентной формой заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, Revised 4th ed. Vol. 2. Lyon: IARC Press; 2017.
3. Iwaki N, Sato Y, Kurokawa T, Maeda Y, Ohno K, Takeuchi M, Takata K, Orita Y, Nakao S, Yoshino T. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma without mediastinal disease: mimicking nodular sclerosing classical Hodgkin lymphoma. *Med Mol Morphol*. 2013;3(46):172-6. doi: 10.1007/s00795-013-0038-8
4. Hoffmeier A, Sindermann JR, Scheld HH, Martens S. Cardiac tumour diagnosis and surgical treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(12):205-11. doi: 10.3238/arztebl.2014.0205
5. Patel J, Melly L, Sheppard MN. Primary cardiac lymphoma: B- and T-cell cases at a specialist UK centre. *Ann Oncol*. 2009;(0):424. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp424>
6. Gowda RM, Khan IA. Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma. *Angiology*. 2003;54(5):599-604. doi: 10.1177/000331970305400510
7. Evens AM, Kanakry JA, Sehn LH, Kritharis A, Feldman T, Kroll A, Gascoyne RD, Abramson JS, Petrich AM, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Al-Mansour Z, Adeimy C, Hemminger J, Bartlett NL, Mato A, Caimi PF, Advani RH, Klein AK, Nabhan C, Smith SM, Fabregas JC, Los-

К статье *А.Е. Мисюриной и соавт.*

«Лимфома "серой" зоны. Примеры редкой клинической манифестации заболевания»

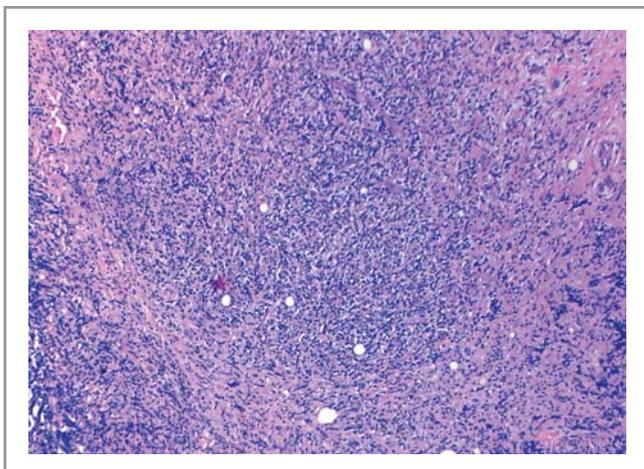


Рис. 5. Опухоль представлена диффузным инфильтратом и крупными нодулярными структурами с фиброзной стромой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

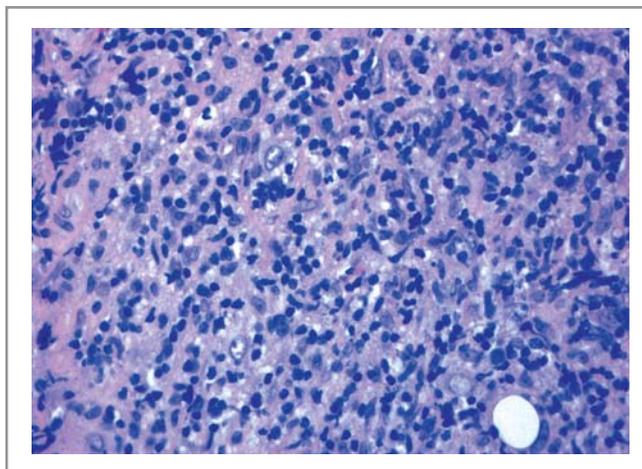


Рис. 6. Опухолевые клетки средних и крупных размеров с округло-овальными ядрами, примесью гистиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

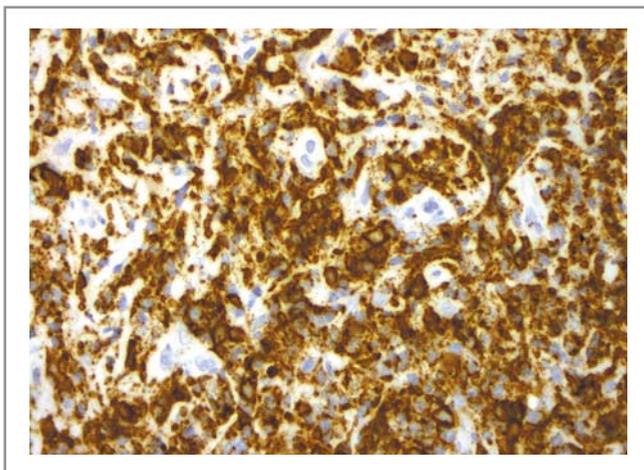


Рис. 7. Реакция с антителами к CD20. Опухолевые клетки экспрессируют CD20. Иммуноферментный метод. Ув. 200.

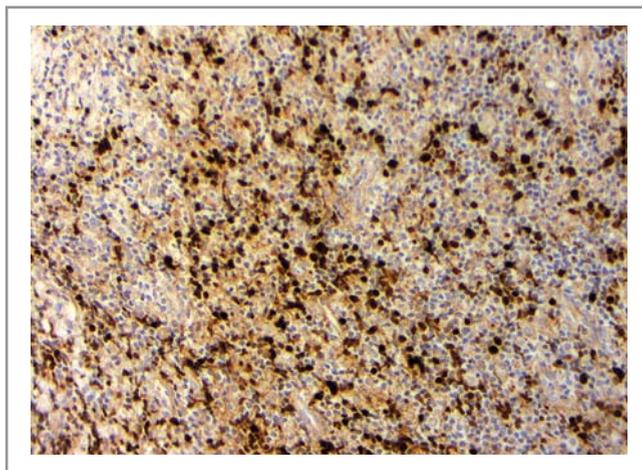


Рис. 8. Реакция с антителами к PAX5. Часть опухолевых клеток экспрессирует PAX5, интенсивная ядерная экспрессия. Иммуноферментный метод. Ув. 200.

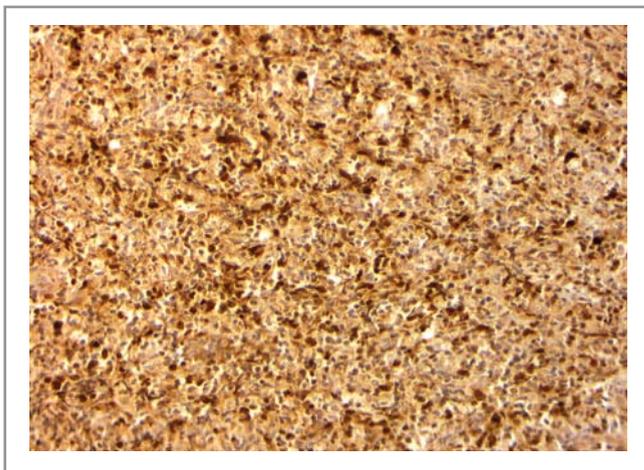


Рис. 9. Реакция с антителами к Vob1. Позитивны единичные опухолевые клетки (ядерная реакция в мелких В-клетках реактивного микроокружения). Иммуноферментный метод. Ув. 200.

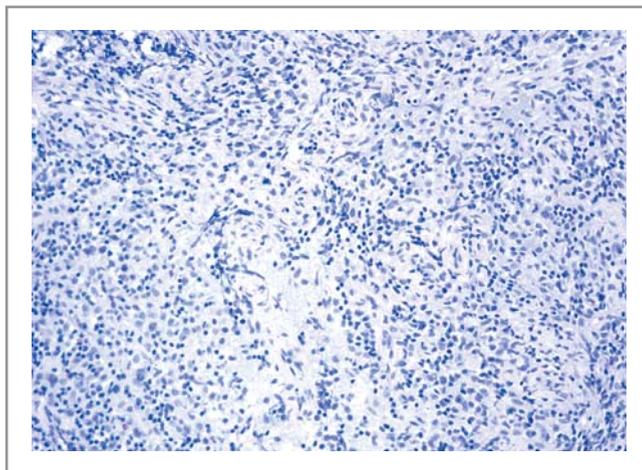


Рис. 10. Биопсия опухоли средостения пациента Я. (2016). Срезы фиброзной ткани, отмечается альвеолоподобный инфильтрат из среднего размера и крупных клеток округло-овальными ядрами и примесью гистиоцитов, мелких лимфоидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

К статье *А.Е. Мисюриной и соавт.*

«Лимфома "серой" зоны. Примеры редкой клинической манифестации заболевания»

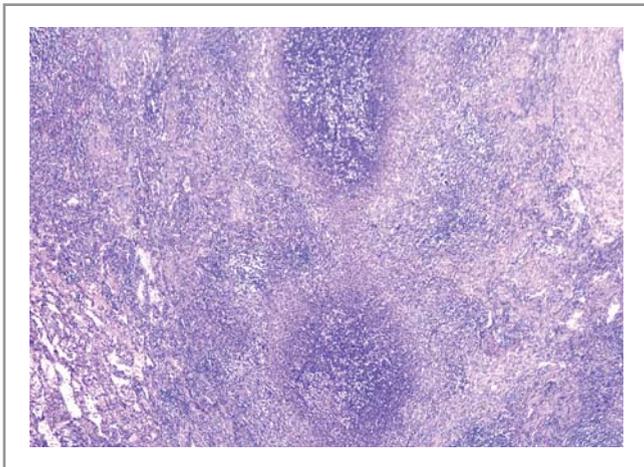


Рис. 12. Биопсия легкого пациента Я. В ткани легкого среди участков фиброза выявляются крупные нодулеподобные структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 50.

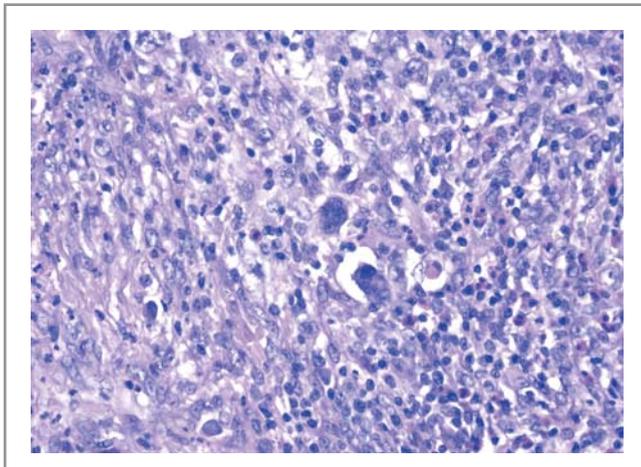


Рис. 13. В пределах нодулей среди реактивного микроокружения присутствуют крупные атипичные клетки и клетки с морфологией Березовского–Штернберга–Рид. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

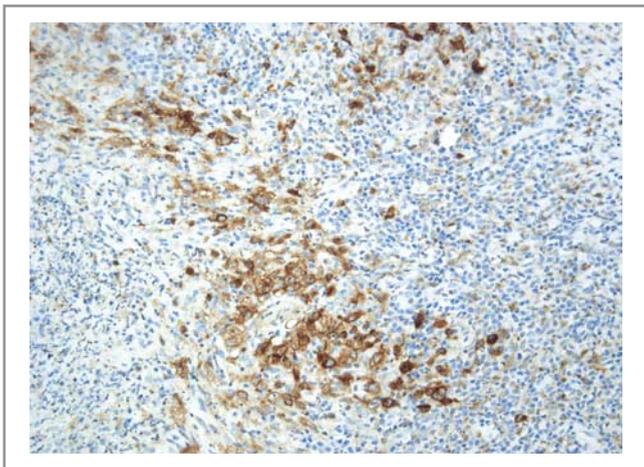


Рис. 14. Реакции с антителами к CD30. Крупные опухолевые клетки в пределах нодулеподобных структур экспрессируют CD30 (позитивны также активированные лимфоидные клетки). Иммуноферментный метод. Ув. 200.

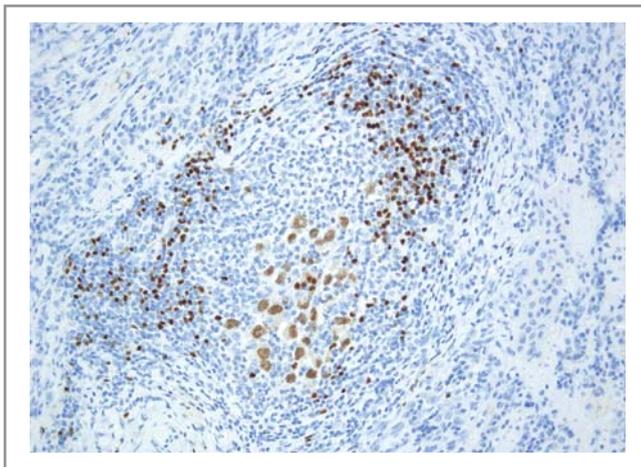


Рис. 15. Реакция с антителами к PAX5. В пределах нодулей крупные опухолевые клетки экспрессируют PAX5 (слабая ядерная реакция по сравнению с мелкими В-клетками). Иммуноферментный метод. Ув. 200.

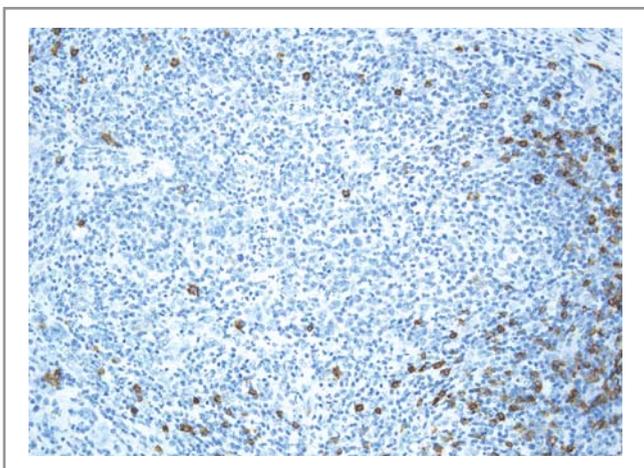


Рис. 16. Реакция с антителами к CD20. Позитивны опухолевые клетки и мелкие В-клетки реактивного микроокружения нодулей. Иммуноферментный метод. Ув. 200.

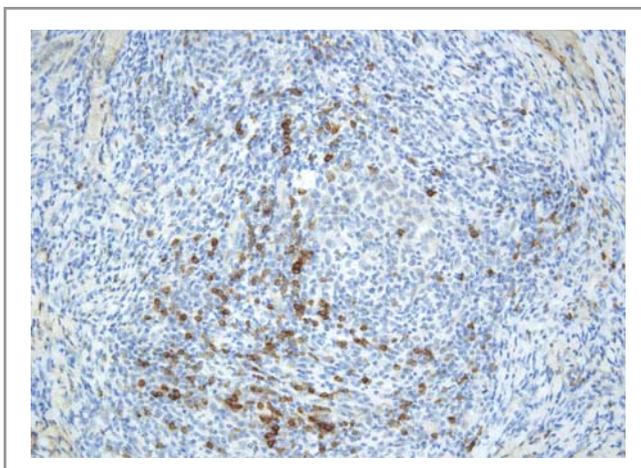


Рис. 17. Реакция с антителами к CD79a. Позитивны опухолевые клетки и мелкие В-клетки реактивного микроокружения нодулей. Иммуноферментный метод. Ув. 200.

К статье *А.Е. Мисюриной и соавт.*
 «Лимфома "серой" зоны. Примеры редкой
 клинической манифестации заболевания»

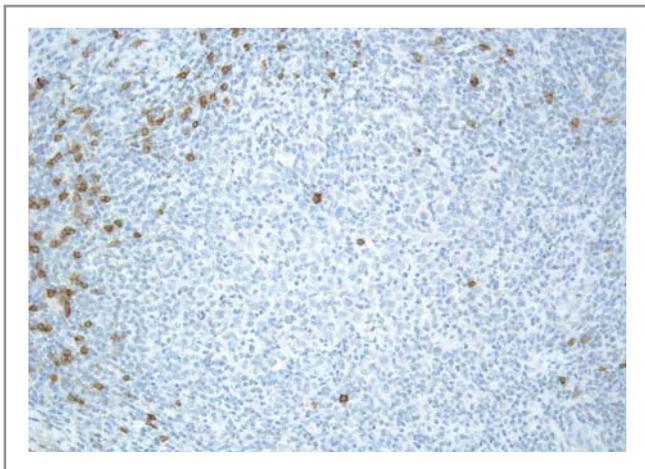


Рис. 18. Реакция с антителами к CD19. Крупные опухолевые клетки негативны, позитивны мелкие В-клетки. Иммуноферментный метод. Ув. 200.

К статье *С.Н. Насоновой и соавт.*
 «Ранняя диагностика острого почечного повреждения у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности»

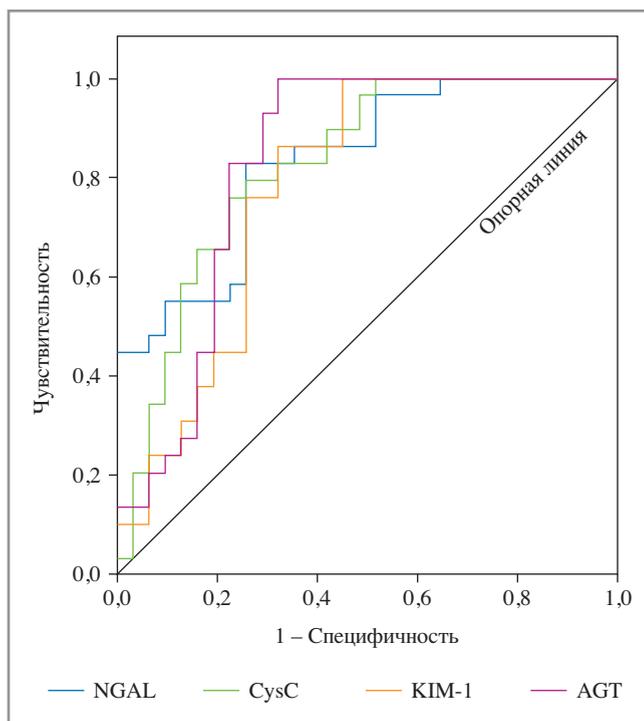


Рис. 3. ROC-анализ диагностической ценности биомаркеров ОПП.

К статье *Н.М. Данилова и соавт.*
 «Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией»

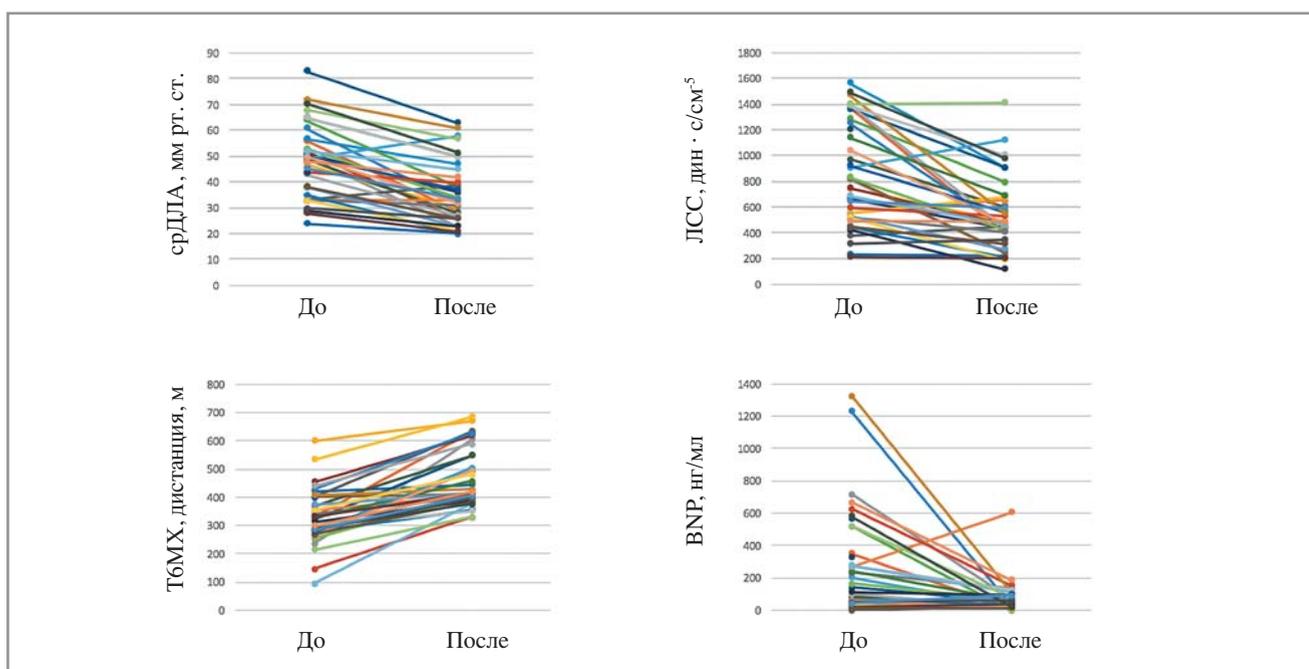


Рис. 2. Изменение основных гемодинамических и клинических параметров после проведения серий ТЛА.

- nos IS, Press OW, Fenske TS, Friedberg JW, Vose JM, Blum KA. Gray Zone Lymphoma (GZL) With Features Intermediate Between Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) and Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): A Large Retrospective Multicenter Analysis of Clinical Characteristics, Treatment, Outcomes and Prognosis in the Current Era. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2013;122:847. doi: 10.1002/ajh.24082
8. Мангасарова Я.К., Ковригина А.М., Мисюрина А.Е., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Кравченко С.К. Медиастинальная лимфома «серой зоны». *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1):147 [Mangasarova YaK, Kovrigina AM, Misyurina AE, Magomedova AU, Nesterova ES, Kravchenko SK. Mediastinal grey-zone lymphoma. *Gematologia i Trasfuziologia*. 2016;61(1):147 (In Russ.)].
9. Mangasarova YaK, Magomedova AU, Kovrigina AM, Misyurina AE, Nesterova ES, Kravchenko SK, Savchenko VG. Extramediastinal Lesion in Patients with Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2017;130:5232.
10. Eberle FC, Rodriguez-Canales J, Wei L, Hanson JC, Killian JK, Sun HW, Adams LG, Hewitt SM, Wilson WH, Pittaluga S, Meltzer PS, Staudt LM, Emmert-Buck MR, Jaffe ES. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(4):558-66. doi: 10.3324/haematol.2010.033167
11. Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood*. 2014;124(10):1563-9. doi: 10.1182/blood-2014-03-564906
12. Dunleavy K, Pittaluga S, Tay K, Grant N, Chen C, Shovlin M, Steinberg S, Staudt LM, Jaffe ES, Janik JE, Wilson WH. Comparative Clinical and Biological Features of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (PMBL) and Mediastinal Grey Zone Lymphoma (MGZL). *Blood*. 2009;114:106.
13. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Володичева Е.М., Воробьев В.И., Кравченко С.К. Первые результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по программе R-DA-EPOCH-21. *Терапевтический архив*. 2016;88(7):37-42 [Mangasarova YaK, Magomedova AU, Nesterova ES, Volodicheva EM, Vorobiev AI, Kravchenko SK. Therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma in accordance with the R-DAEPOCH-21 program: The first results. *Ther Archive*. 2016;88(7):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688737-42

Поступила 18.09.2018