Prolonged chemotherapy for angioimmunoblastic T-cell lymphoma

N.G. Chernova[1], Yu.Ye. Vinogradova[2], Yu.V. Sidorova[1], I.B. Kaplanskaya[1], Ye.A. Gilyazitdinova[1], L.G. Gorenkova[1], D.S. Marin[1], A.M. Kremenetskaya[1], A.I. Vorobyev[1], and S.K. Kravchenko[1]

ABSTRACT

Introduction: Current CHOP-like therapy for angioimmunoblastic T-cell lymphoma demonstrates unsatisfactory results with respect to the achievement of complete remission. It indicates the need in the search for new approaches to therapy of angioimmunoblastic T-cell lymphoma.
Objective: To define the rational approaches to the diagnosis and treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL).
Materials and methods: Within the period from 2002 to 2012, we followed-up 15 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma, with median age of 61 years (range 29–77) and the male/female ratio of 11/4. All patients had stage IV disease; the bone marrow, lungs, spleen, and skin were involved in 14 (93%), 9 (60%), 12 (80%), and 6 (40%) patients, respectively.
Results: We used prolonged chemotherapy GMALL 2002 and ALL-2009 regimens for treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma (11 patients). Complete remission was achieved in 55% of cases with median follow up of 33 mouths.
Conclusion: The usage of short-term chemotherapy programs (CHOP-like) for treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma doesn't seem to give good results. Administration of prolonged chemotherapy is more appropriate and allows achieving remission of the disease.

Keywords: angioimmunoblastic T-cell lymphoma, prolonged chemotherapy.

Accepted December 2, 2013

[1] Hematology Research Center, RF MH
125167, Novyy Zykovskiy pr., d. 4a, Moscow, Russian Federation
[2] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow
119992, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2, Moscow, Russian Federation

N.G. Chernova, PhD, Hematologist, Department of hematological disorders and intensive therapy

Yu. Ye. Vinogradova, PhD, Assistant professor, 2nd Division of advanced course of internal medicine

Yu.V. Sidorova, PhD, Chief scientific worker, Laboratory of molecular hematology

I.B. Kaplanskaya, PhD, Leading scientific worker

Ye.A. Gilyazitdinova, Scientific worker, Research-and-clinical department of outpatient care

L.G. Gorenkova, PhD, Scientific worker, Department of hematological disorders and intensive therapy

D.S. Marin, Hematologist, Department

A.M. Kremenetskaya, Hematologist, Department

A.I. Vorobyev, DSci, Academician of RAMS, Professor, Scientific consultant of Department

S.K. Kravchenko, PhD, Assistant professor, Head of Department

Correspondence should be sent to N.G. Chernova
125167, Novyy Zykovskiy pr., d. 4a, Moscow, Russian Federation
Tel.: +7 (495) 6122361, e-mail: ngchernova@mail.ru

Длительные режимы цитостатической терапии ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы

Н.Г. Чернова[1], Ю.Е. Виноградова[2], Ю.В. Сидорова[1], И.Б. Капланская[1], Е.А. Гилязитдинова[1], Л.Г. Горенкова[1], Д.С. Марьин[1], А.М. Кременецкая[1], А.И. Воробьев[1], С.К. Кравченко[1]

Р Е Ф Е Р А Т

Введение. Применяемая в настоящее время CHOP-подобная терапия малоэффективна при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме (АИТЛ), что диктует необходимость поиска новых лечебных программ.
Цель. Определить рациональные подходы к диагностике и лечению АИТЛ.
Материалы и методы. В ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ под наблюдением находилось 15 пациентов с АИТЛ. Медиана возраста — 61 год (диапазон 29–77 лет), мужчин — 11, женщин — 4. У всех больных установлена IV стадия распространения опухоли. Поражение костного мозга наблюдалось у 14 (93%) пациентов, легких — у 9 (60%), селезенки — у 12 (80%), печени — у 9 (60%), кожи — у 6 (40%).
Результаты. У 11 больных применялся режим длительной цитостатической терапии на разных этапах течения АИТЛ. У 4 больных > 65 лет за основу лечения был взят раздел поддерживающей терапии из программ, разработанных для острых лимфобластных лейкозов: GMALL 2002 и ОЛЛ-2009. Иными словами, в качестве режима длительного цитостатического воздействия использовался только этап поддерживающей терапии этих протоколов. У 7 пациентов протоколы применены в полном объеме. У 6 (55%) больных достигнута полная ремиссия заболевания. Медиана наблюдения в этой группе составила 33 мес.
Заключение. Лечение больных АИТЛ короткими программами полихимиотерапии типа CHOP («импульсное» воздействие) недостаточно эффективно. Применение длительной цитостатической терапии более целесообразно, т. к. чаще позволяет достичь полные и частичные ремиссии.

Ключевые слова:
ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, длительная цитостатическая терапия.

Принято в печать: 2 декабря 2013 г.

ВВЕДЕНИЕ

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (АИТЛ) — редко встречающийся подтип периферических Т-клеточных лимфом (ПТКЛ). Она составляет 15–20% всех ПТКЛ и менее 1% всех лимфатических неоплазий [1]. В ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ АИТЛ составила 3,1% всех диагностированных Т-клеточных лимфом [2].

Заболевание привлекает внимание с середины 1970-х годов. В связи со сложностью диагностики и особенностями течения болезнь впервые была доказательно отграничена от близких по клинической картине процессов, как опухолевых, так и реактивных, и выделена в самостоятельную нозологическую форму только в последнее десятилетие XX в. В конце 1980-х годов была доказана Т-клеточная природа заболевания; оно было отнесено к ПТКЛ, что нашло отражение в классификациях Kiel (1988), REAL (1994), ВОЗ (2008) [3].

АИТЛ чаще диагностируется в возрасте 50–70 лет с одинаковой ча-

[1] ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ
125167, Новый Зыковский пр., д. 4а, Москва, Российская Федерация
[2] ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
119992, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация

стотой у мужчин и женщин. Клинически характеризуется стремительной манифестацией заболевания, протекает с выраженными В-симптомами (лихорадка, потеря более 10 % массы тела), гепатоспленомегалией, генерализованной лимфаденопатией, поражением костного мозга, легких, кожи, гипергаммаглобулинемией, нередко — иммунным гемолизом с положительной пробой Кумбса [4].

Диагноз устанавливается на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла. Отличительными морфологическими чертами АИТЛ являются пролиферация лимфоидных клеток малого и среднего размера со светлой/бледной цитоплазмой, четкой мембраной, минимальная атипия среди реактивного микроокружения, представленного эозинофилами, плазматическими клетками, гистиоцитами, мелкими лимфоидными клетками, крупными с бластной структурой ядра В-клетками, инфицированными в среднем в 70 % случаев вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ) [5]. Одна из характерных черт АИТЛ — пролиферация эндотелиальных венул.

Морфологическим субстратом опухоли служат лимфоидные клетки с иммунофенотипом зрелых Т-клеток (CD2+, CD3+, CD4+, CD5+) с реаранжировкой α/β-цепей Т-клеточного рецептора (TCR). При фолликулярной ПТКЛ и АИТЛ неопухолевыми аналогами являются T_{FH} — фолликулярные Т-хелперы, экспрессирующие маркеры BCL6+, CXCL13+, PD1+, CD10+ [6–9]. Несмотря на морфологические различия, четкая граница между этими нозологическими формами до настоящего времени не определена. Проведенные исследования демонстрируют корреляцию между повышенным числом клеток, экспрессирующих маркеры CD10+, BCL6+, CXCL13+, PD1+, и степенью клинических (сыпь, выраженные В-симптомы), лабораторных (положительная проба Кумбса, гипергаммаглобулинемия) и морфологических (пролиферация эндотелиальных венул, фолликулярных дендритных клеток) проявлений при АИТЛ, а также плохим ответом на терапию. Некоторые исследователи считают, что АИТЛ есть результат прогрессирования фолликулярной ПТКЛ [10].

Выделяют **три морфологических варианта АИТЛ:**

- гиперпластический;
- интерфолликулярный;
- диффузный с полным стиранием гистоархитектоники лимфатического узла.

Предполагается, что обозначенные гистологические варианты являются последовательными стадиями опухолевого процесса. Многообразие гистологических вариантов заболевания вызывает трудности при диагностике. Наличие крупных ВЭБ-инфицированных В-клеток симулирует диффузную В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками. Многоядерные клетки и выраженное реактивное микроокружение имитируют лимфому Ходжкина. Большое количество гистиоцитов и клеток CD8+ в реактивном микроокружении требует дифференциальной диагностики с лимфомой Леннерта [11].

В большинстве случаев течение заболевания агрессивное, однако в литературе описаны единичные наблюдения спонтанных регрессий.

Распространенный опухолевый процесс, выраженные В-симптомы, преклонный возраст, наличие сопутствующих заболеваний обусловливают трудности при проведении полихимиотерапии у пациентов с АИТЛ. Общепринятыми программами лечения считаются CHOP-21 и CHOP-подобные курсы. Однако эффективность CHOP-терапии низкая, общая 5-летняя выживаемость составляет 30–35 % [12–14]. Добавление к схеме CHOP этопозида или блеомицина, проведение программы MACOP-B не улучшили долгосрочные результаты [15–17].

Интенсификация лечения с применением высокодозной полихимиотерапии с поддержкой аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками крови после CHOP-терапии не изменила коренным образом прогноз АИТЛ [18]. В последней исследовательской работе группы GELA предпринята попытка таргетного воздействия на микроокружение — ВЭБ-инфицированные В-клетки [19]. К схеме CHOP-21 был добавлен ритуксимаб в стандартной дозе 375 мг/м^2 (проводилось 8 курсов иммунохимиотерапии). Полная и неподтвержденная (неуверенная) полная ремиссии получены у 44 % пациентов, 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила 42 %, 2-летняя общая выживаемость — 62 %.

Неудовлетворительные результаты лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы CHOP-подобными курсами требуют дальнейших исследований для разработки более эффективных программ терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 15 больных АИТЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ с 2002 по 2012 г.

Мужчин было 11, женщин — 4. Медиана возраста составила 61 год (диапазон 29–77 лет). У всех пациентов установлена IV стадия заболевания. Степень распространенности опухоли определялась согласно классификации Ann-Arbor (1971), при поражении костного мозга устанавливалась IV стадия заболевания (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель		Число пациентов	
		абс.	%
Медиана (диапазон) возраста, лет		61 (29–77)	
Пол	Мужчины	11	73
	Женщины	4	27
Стадия IV		15	100
В-симптомы		14	93
Поражение лимфатических узлов (генерализованное по обе стороны диафрагмы)		15	100
Поражение костного мозга		14	93
Поражение легких		9	60
Гепатомегалия		9	60
Спленомегалия		12	80
Поражение кожи		6	40
ЛДГ > N		9	60
Гемоглобин < 120 г/л		13	87
Тромбоциты < 100 × 10^9		6	40
Гипергаммаглобулинемия		8	53
Моноклональный компонент при иммунохимическом исследовании		5	33
EBER+		9 (из 11)	82
Т-клональность		15	100
В-клональность		1 (из 15)	7

EBER — малые не кодирующие РНК вируса Эпштейна—Барр;
ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Методы диагностики

Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Диагноз АИТЛ устанавливался на основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований биоптата опухоли. Для патоморфологической верификации АИТЛ проводилось иммуногистохимическое исследование с расширенной панелью моноклональных антител (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD79a, PD1, CXCL13, BCL6). Диагноз во всех случаях был верифицирован двумя независимыми патоморфологами. Наличие ВЭБ определяли методом гибридизации *in situ* на гистологических препаратах. Исследование реаранжировки генов TCR и генов тяжелых цепей иммуноглобулинов проводилось с помощью полимеразной цепной реакции.

Методы лечения

В исследуемой группе на первом этапе пациенты получали различные схемы цитостатической терапии. Применялись «импульсные» протоколы: программа NHL-BFM-90 и CHOP-подобные схемы (CHOP-21, CHOP-21 с ритуксимабом, CHOP-14 с алемтузумабом, CVP).

В ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ после верификации диагноза АИТЛ пациентам в зависимости от возраста предлагалось 2 протокола длительной цитостатической терапии. Больным в возрасте старше 65 лет и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией проводилась длительная поддерживающая терапия, предусмотренная в протоколе GMALL 2002 [20]. В соответствии с протоколом назначался меркаптопурин 60 мг/м^2 внутрь ежедневно, метотрексат 20 мг/м^2 внутрь 1 раз в неделю. Остальным пациентам проводилась длительная цитостатическая терапия не только по программе GMALL 2002, но и по ее модификации ОЛЛ-2009 [21].

Во время поддерживающей терапии 4 больных получали талидомид в дозе 100 мг через день, что является авторским дополнением к указанным выше программам [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе симптомы интоксикации наблюдались у 14 (93 %) из 15 пациентов. Поражение костного мозга отмечено у 14 (93 %) пациентов, легких — у 9 (60 %), селезенки — у 12 (80 %), печени — у 9 (60 %), кожи — у 6 (40 %), толстой кишки — у 1 (7 %). Повышение активности лактатдегидрогеназы констатировано у 9 (60 %) больных, снижение гемоглобина менее 120 г/л — у 13 (87 %), тромбоцитов менее 100 × 10^9/л — у 6 (40 %). ВЭБ был выявлен в 82 % случаев методом гибридизации *in situ* на гистологических препаратах. У всех пациентов подтверждена Т-клеточная клональность методом полимеразной цепной реакции. В 6 (86 %) из 7 выборочно исследованных образцов крови выявлена опухолевая популяция Т-лимфоцитов. У 1 (7 %) из 15 обследованных пациентов обнаружена и В-, и Т-клеточная клональность в одном биологическом субстрате (в лимфатическом узле, аспирате костного мозга). У всех 15 пациентов до начала лечения проведено иммунохимическое исследование сыворотки и мочи. Поликлональная гипергаммаглобулинемия наблюдалась в 8 (53 %) случаях, у 5 (33 %) больных выявлена следовая моноклональная секреция (см. табл. 1).

Диагностические сложности верификации АИТЛ — одна из основных проблем при этой опухоли. До настоящего времени диагностика АИТЛ остается трудной задачей, как правило, из-за редуцированного объема иммуногистохимического исследования и недостаточного использования молекулярно-генетических методов диагностики. В нашем исследовании в 10 (66 %) из 15 клинических наблюдений первоначально были установлены: диффузная В-крупноклеточная лимфома с обилием Т-клеток (n = 2), ALK-негативная анапластическая крупноклеточная лимфома (n = 2), лимфома Ходжкина (n = 3), ПТКЛ неуточненная (n = 3). Только у 5 (33 %) из 15 больных диагноз АИТЛ был верифицирован при первичной диагностике. В остальных случаях потребовалась повторная биопсия в связи с диагностическими трудностями (5 пациентов, 33 %) или неудачей в лечении на первом этапе (еще у 5 пациентов, 33 %) в других лечебных учреждениях. В исследуемой группе пациентов временной интервал от первых симптомов до диагностики АИТЛ в среднем составил 11 мес. (диапазон 1–45 мес.). В результате большинство пациентов поступили в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ в крайне тяжелом состоянии, обусловленном как распространенным опухолевым процессом с выраженными В-симптомами, иммунными осложнениями, связанными непосредственно с опухолью, так и сопутствующими инфекционными заболеваниями (пневмонии и др.).

В нашей клинике 3 первичных больных в возрасте 60, 72 и 77 лет соответственно с тяжелой сердечно-сосудистой патологией получали длительную поддерживающую химиотерапию (6-меркаптопурин + метотрексат) по программе GMALL 2002. В результате в 1 наблюдении достигнута полная ремиссия (ПР) заболевания продолжительностью 55 мес., у 2 других пациентов — частичная ремиссия (ЧР). Все 3 пациента умерли от сопутствующих заболеваний без признаков прогрессирования АИТЛ (табл. 2).

Первичный больной, 66 лет, поступил в клинику в тяжелом состоянии с резистентным к терапии септическим шоком и умер до начала цитостатического лечения.

У 4 первичных больных в возрасте 29, 61, 63 и 64 лет в качестве терапии первой линии применялось длительное цитостатическое лечение по программе GMALL 2002 с добавлением талидомида (n = 2) и ОЛЛ-2009 (n = 2). У 2 пациентов (29 и 61 год) достигнута ПР продолжительностью 29 и 55 мес. соответственно. Осуществить программное лечение GMALL 2002 и ОЛЛ-2009 в полном объеме не удалось у 2 больных в возрасте 63 и 64 лет соответственно из-за тяжелых инфекционных и токсических осложнений.

Из 7 пациентов, получивших в качестве терапии первой линии CHOP-подобные курсы (n = 6) и программу NHL-BFM-90 (n = 1), у 5 отмечено прогрессирование опухоли, у 1 развился поздний рецидив и только у 1 получена ПР. Из 5 пациентов с прогрессированием заболевания 1 умер от инфекционных осложнений до начала цитостатического лечения, 4 начато противорецидивное

Таблица 2. Результаты лечения больных ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой и причины летальности

№	Ф.И.О.	Пол	Возраст, лет	Диагноз перед терапией первой линии	Терапия первой линии	Результаты	Терапия второй линии	Результаты	Летальность и ее причины
1	А.Р.В.	М	41	ПТКЛ	CHOP-21	Прогрессия	Протокол ОЛЛ-2009	ПР	—
2	Б.М.А.	М	59	ДВКЛ, богатая Т-клетками	8 R-CHOP-21	Прогрессия	Протокол ОЛЛ-2009	ЧР	От инфекционных осложнений в ЧР
3	В.В.И.	М	65	ДВКЛ, богатая Т-клетками	CHOP-21	Поздний рецидив	Меркаптопурин, метотрексат, талидомид	ПР	—
4	Д.В.В.	М	60	АИТЛ	Меркаптопурин, метотрексат, талидомид	ЧР	—	—	От ОССН в ЧР
5	К.Д.Г.	М	64	АИТЛ	Протокол ОЛЛ-2009	ЧР/стабилизация	Непрограммное лечение + бортезомиб	Прогрессия	От прогрессии заболевания
6	Л.Е.А.	М	60	ПТКЛ	A-CHOP-14 + интерферон	ПР	—	—	От ОССН в ПР
7	Л.И.И.	М	56	АИТЛ	CHOP-21	Прогрессия	PAD, VAD	Прогрессия	От прогрессии заболевания
8	М.Т.А.	Ж	77	ПТКЛ	Меркаптопурин, метотрексат, талидомид	ПР	—	—	От ОССН в ПР
9	Н.Ю.М.	М	66	АИТЛ	—	—	—	—	До терапии первой линии от инфекционных осложнений
10	Р.Б.М.	М	72	АИТЛ	Меркаптопурин, метотрексат, талидомид	ЧР	—	—	От ОССН в ЧР
11	С.Н.Н.	Ж	63	АИТЛ	GMALL 2002	ЧР/стабилизация	Непрограммное лечение	ЧР	—
12	Т.И.А.	Ж	61	АИТЛ	GMALL 2002	ПР	—	—	—
13	Т.А.В.	М	29	АИТЛ	Протокол ОЛЛ-2009	ПР	—	—	—
14	Х.Р.Ф.	Ж	64	АККЛ	NHL-BFM-90	Прогрессия	Протокол ОЛЛ-2009	ПР	—
15	Ю.А.А.	М	57	АККЛ	CVP	Прогрессия	—	—	До терапии второй линии от инфекционных осложнений

A-CHOP — CHOP с алемтузумабом; R-CHOP — CHOP с ритуксимабом; АИТЛ — ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; АККЛ — анапластическая Т-крупноклеточная лимфома, ALK-негативная; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность; ПР — полная ремиссия; ПТКЛ — периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная; ЧР — частичная ремиссия.

лечение. Из этих 4 пациентов 1 был переведен на другие «импульсные» программы (PAD, VAD). Больной умер от прогрессирования заболевания. У 3 пациентов, переведенных на протокол ОЛЛ-2009, получен объективный ответ, у 2 (41 и 64 года) — ПР продолжительностью 21 и 51 мес. соответственно. У 1 пациента с поздним рецидивом (через 8 лет) после CHOP-терапии зарегистрирована вторая ПР при проведении продолжительной цитостатической терапии в течение 14 мес. Лишь у 1 пациента 60 лет, получившего A-CHOP-14 (с алемтузумабом), достигнута ПР продолжительностью 23 мес. Пациенту проводилась длительная поддерживающая терапия интерфероном-α [14]. Смерть констатирована в ПР от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Таким образом, у 10 из 11 больных АИТЛ, получавших длительную цитостатическую терапию на разных этапах течения заболевания, получен противоопухолевый ответ. У 6 (55 %) пациентов достигнуты ПР, у 4 (36 %) — ЧР. У 4 (57 %) из 7 первичных больных, получавших длительную цитостатическую терапию, отмечены ПР длительностью 21–55 мес. Однако проведение программ GMALL 2002, ОЛЛ-2009 у больных старше 60 лет затруднительно в связи с тяжелыми инфекционными осложнениями. Медиана наблюдения в общей группе (n = 15) составила 26 мес. (диапазон 1–102 мес.). В группе первичных больных, получавших длительную цитостатическую терапию, медиана наблюдения была 33 мес. (диапазон 20–64 мес.).

Летальность в общей группе составила 60 % (9 из 15 пациентов). До начала лечения из-за тяжести общего состояния умерло 2 пациента, от сопутствующих соматических заболеваний — 5 (2 находились в ПР). От прогрессирования заболевания умерло 2 больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тяжесть состояния больных АИТЛ, распространенность опухолевого процесса, выраженные симптомы интоксикации, экстранодальные поражения, пожилой возраст, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, инфекционных осложнений, неудовлетворительные результаты CHOP-подобной терапии служат основанием для поиска новых программ лечения.

Выявление в крови в 86 % наблюдений циркулирующих опухолевых клеток, вовлечение костного мозга

в 93 % случаев с преимущественно очагово-интерстициальным характером поражения, высокая частота экстранодальных очагов, длительное существование фолликулярных Т-хелперов (неопухолевый аналог) позволили нам провести аналогию с лейкозным опухолевым процессом и применить длительную цитостатическую терапию по программам GMALL 2002 и ОЛЛ-2009, разработанным для лечения острых лимфобластных лейкозов/лимфом [2, 23]. С нашей точки зрения, выбранные протоколы лечения учитывают патофизиологические особенности опухолевого процесса. Ввиду редкости АИТЛ в рамках нашего исследования эти программы в качестве терапии первой линии проведены только 7 первичным больным. У 4 (57 %) пациентов достигнуты ПР продолжительностью 16–50 мес.

Применение ритуксимаба, рекомендованное исследовательской группой GELA, у первичных больных АИТЛ с тяжелыми инфекционными осложнениями на первых этапах лечения представляется нецелесообразным [19]. Возможно, этот препарат найдет свое место на этапе консолидации лечения и/или при развитии диффузной В-крупноклеточной лимфомы. По нашему мнению, целесообразно добавление к длительной цитостатической терапии талидомида как антиангиогенного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные нами данные показывают важность ранней верификации диагноза ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы на этапе первичной диагностики. Программы длительной цитостатической терапии острых лимфобластных лейкозов, используемые у больных АИТЛ в возрасте до 65 лет при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии, демонстрируют свое преимущество перед общепринятыми CHOP-подобными режимами. Для пациентов старшей возрастной группы > 65 лет с тяжелыми сопутствующими заболеваниями проведение длительной цитостатической терапии по протоколам GMALL 2002 и ОЛЛ-2009 (только раздел поддерживающей терапии) позволит нивелировать симптомы заболевания, улучшить качество жизни пациентов и результаты лечения АИТЛ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008.

2. *Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В.* Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и NK-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдавшихся в ГНЦ в течение 10 лет. Клин. онкогематол. 2011; 4(3): 201–27.

[*Vinogradova Yu.Ye., Zingerman B.V.* Nosological forms and survival of patients with T- and NK-cell lymphatic tumors, followed-up at HRC for 10 years. Klin. onkogematol. 2011; 4(3): 201–27. (In Russ.)].

3. *Frizzera G., Moran E.M., Rappaport H.* Angio-immunoblastic lymphadenopathy: diagnosis and clinical course. Am. J. Med. 1975; 59: 803–18.

4. *Dogan A., Attygalle A.D., Kyriakou C.* Angioimunoblastic T-cell lymphoma. Br. J. Haematol. 2003; 121: 681–91.

5. *Weiss L.M., Jaffe E.S., Liu X.F. et al.* Detection and localization of Epstein-Barr viral genomes in angioimmunoblastic lymphadenopathy and angioimmunoblastic lymphadenopathy-like lymphoma. Blood 1992; 79: 1789–95.

6. *Dupuis J., Boye K., Martin N. et al.* Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). A new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T-cells. Am. J. Surg. Pathol. 2006; 30: 490–4.

7. *Attygalle A., Al Jehani R., Diss T.C. et al.* Neoplastic T cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma express CD10. Blood 2002; 99: 627–33.

8. *de Leval L., Rickman D.S., Thielen C. et al.* The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T cells (TFH). Blood 2007; 109: 4952–63.

9. *Yu H., Shahsafaei A., Dorfman D.* Germinal-center T-helper cell markers PD-1 and CXCL13 are both expressed by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Am. J. Clin. Pathol. 2009; 131: 33–41.

10. *Miyoshi H., Sato K., Niino D. et al.* Clinicopathologic analysis of peripheral T-cell lymphoma, follicular variant, and comparison with angioimmunoblastic T-cell lymphoma: Bcl-6 expression might affect progression between these disorders. Am. J. Clin. Pathol. 2012; 137(6): 879–89.

11. *Стефанов Д.Н., Ковригина А.М., Поддубная А.М.* Новая концепция происхождения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы: от молекулярной биологии к терапии. Бюл. СО РАМН 2011; 31(2): 14–9.

[*Stefanov D.N., Kovrigina A.M., Poddubnaya A.M.* New concept of origin of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: from molecular biology to therapy. Byul. SO RAMN 2011; 31(2): 14–9. (In Russ.)].

12. *Wang S.H., Wang Q.S., Sun L. et al.* Clinical analysis of 12 patients with angioimmunoblastic T cell lymphoma. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2010; 18(5): 1208–10.

13. *Lin H.N., Liu C.Y., Hong Y.C. et al.* Clinical features and prognostic factors of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in Taiwan: a single-institution experience. Leuk. Lymphoma 2010; 51(12): 2208–14.

14. *Mourand N., Mounier N., Briere J. et al.* Clinical, biologic and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. Blood 2008; 111: 4463–70.

15. *Siegert W., Agthe A., Griesser H. et al.* Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma using prednisone with or without the COP-BLAM/IMVP-16 regimen. A multicenter study. Kiel Lymphoma Study Group. Ann. Intern. Med. 1992; 117(5): 364–70.

16. *Nickelsen M., Ziepert M., Zeynalova S. et al.* High-dose CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) in T-cell lymphoma: a comparative analysis of patients treated within trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Ann. Oncol. 2009; 20(12): 1977–84.

17. *Karakas T., Bergmann L., Stutte H.J. et al.* Peripheral T-cell lymphomas respond well to vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, prednisone and etoposide (VACPE) and have a similar outcome as high-grade B-cell lymphomas. Leuk. Lymphoma 1996; 24(1–2): 121–9.

18. *Kyriakou C., Canals C., Goldstone A. et al.* High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J. Clin. Oncol. 2008; 26(2): 218–24.

19. *Delfau-Larue M.-H., de Leval L., Joly B. et al.* Targeting intratumoral B cells with rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. A clinicobiological study of the GELA. Haematologica 2012; 97(10): 1594–602.

20. *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(12): 4379–85.

21. *Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Исаев В.Г. и др.* Первые итоги терапии Ph'-негативных острых лимфобластных лейкозов взрослых по протоколу научно-исследовательской группы гематологических центров России ОЛЛ-2009. Тер. арх. 2008; 83(7): 11–7.

[*Parovichnikova Ye.N., Klyasova G.A., Isayev V.G. et al.* Initial outcomes of therapy for Ph-negative acute lymphoblastic leukemias in adults in accordance to protocol of OLL-2009 investigator group from hematological centers in Russia. Ter. arkh. 2008; 83(7): 11–7. (In Russ.)].

22. *Gottardi M., Danesin C., Canal F. et al.* Complete remission induced by thalidomide in a case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma refractory to autologous stem cell transplantation. Leuk. Lymphoma 2008; 49(9): 1836–8.

23. *Чернова Н.Г., Виноградова Ю.Е., Гилязитдинова Е.А. и др.* Проблемы диагностики и лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. Гематол. и трансфузиол. 2012; 3: 87.

[*Chernova N.G., Vinogradova Yu.Ye., Gilyazitdinova Ye.A. et al.* Problems of diagnosis and treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Gematol. i transfuziol. 2012; 3: 87. (In Russ.)].

Н.Г. Чернова — кандидат медицинских наук, врач-гематолог научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии.

Ю.Е. Виноградова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №2.

Ю.В. Сидорова — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии.

И.Б. Капланская — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник.

Е.А. Гилязитдинова — научный сотрудник научно-клинического отделения амбулаторно-поликлинической помощи.

Л.Г. Горенкова — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии.

Д.С. Марьин — врач-гематолог научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии.

А.М. Кременецкая — врач-гематолог научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии.

А.И. Воробьев — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, научный консультант научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии.

С.К. Кравченко — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-клиническим отделением химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии.

Адрес для переписки: Н.Г. Чернова, 125167, Новый Зыковский пр., д. 4а, Москва, Российская Федерация, тел.: +7 (495) 6122361, e-mail: ngchernova@mail.ru