

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома: обзор литературы, описание клинического случая

Н.Г. Чернова, М.В. Нарейко, М.Н. Синицына, Ю.В. Сидорова, Г.А. Яцык, А.М. Ковригина,
Е.Е. Звонков, В.Н. Двирнык, Л.А. Кузьмина, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Наталья Геннадьевна Чернова ngchernova@mail.ru

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома – редкое лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся преимущественно экстранодальной локализацией, агрессивным течением и низкой эффективностью стандартной химиотерапии. Клиническая картина разнообразна и зависит от локализации очага опухолевого поражения. В статье мы представили обзор литературы и описали случай генерализованной экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы, протекающей с поражением костного мозга, необычной интракраниальной локализацией одного из опухолевых очагов, лейкокемизацией опухолевого процесса и нейролейкемией. Правильно выбранная тактика лечения позволила достигнуть продолжительной полной ремиссии у пациента из группы неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, иммуногистохимия, клональные реаранжировки, химиотерапия, аллогенная неродственная трансплантация гемопоэтических клеток

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-29-39

Extranodal NK/T-cell lymphoma: a review of literature and case report

N.G. Chernova, M.V. Nareyko, M.N. Sinitsyna, Yu.V. Sidorova, G.A. Yatsyk, A.M. Kovrigina,
E.E. Zvonkov, V.N. Dvirnyk, L.A. Kuz'mina, E.N. Parovichnikova, V.G. Savchenko

Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia

Extranodal NK/T-cell lymphoma – a rare lymphoproliferative disease characterized predominantly by extranodal localization, aggressive course and low efficiency of conventional chemotherapy. Clinical presentation is diverse and depends on tumor lesion localization. In this article, a literature review and case report of patient with generalized extranodal NK/T-cell lymphoma with bone marrow involvement, unusual intracranial tumor localization, tumor leukemization and central nervous system-leukemia were presented. Adequate treatment strategy made it possible to achieve long-term complete remission in a patient with poor prognosis.

Key words: extranodal NK/T-cell lymphoma, immunohistochemistry, clonal rearrangements, chemotherapy, allogeneic unrelated hematopoietic stem cell transplantation

Введение

За последние десятилетия благодаря применению современных методов диагностики и лечения онкогематологических заболеваний удается достигнуть полного излечения больных от опухолей, еще недавно считавшихся некурабельными. Однако диагностика и лечение НК/Т-клеточных опухолей до сих пор остаются проблематичными вследствие их редкости и клинико-морфологического разнообразия. В действующей классификации ВОЗ (2008) представлены 3 лимфопролиферативных заболевания, происходящих из НК/Т-клеток: экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, агрессивный НК-клеточный лейкоз, хроническое лимфопролиферативное заболевание из НК-клеток [1].

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (ЭНКТЛ) – редкое лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся преимущественно экстранодальной локализацией, агрессивным течением и низкой эффективностью стандартной химиотерапии [1–3]. По данным исследования онкологического регистра

США Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), уровень заболеваемости НК/Т-клеточными заболеваниями составляет 0,49 на 100 тыс. человек в год с некоторой тенденцией к увеличению [4]. Заболеваемость ЭНКТЛ преобладает в странах Азии, Центральной и Южной Америки [2, 5]. В Европе частота ЭНКТЛ составляет менее 1 % всех лимфом, тогда как в Восточной Азии приближается к 3 %. Наиболее часто ЭНКТЛ встречается в Корее, где составляет 9 % всех лимфом [4]. Мужчины заболевают несколько чаще (65 %), средний возраст заболевших около 45 лет [6, 7]. По данным литературы, развитие ЭНКТЛ наблюдали у больных после трансплантации солидных органов и длительной иммуносупрессивной терапии [8, 9].

Клиническая картина ЭНКТЛ разнообразна и зависит от локализации очага поражения. В большинстве случаев диагностируют поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта с преимущественным поражением носовой полости и смежных областей: параназальные синусы, небо, орбита, Вальдейерово кольцо,

носоглотка [1, 6]. При назальном типе ЭНКТЛ в клинической картине могут наблюдаться заложенность носа, слизисто-гнойные выделения, носовое кровотечение. Значительно реже, приблизительно в 25 % случаев, встречается экстраназальный тип ЭНКТЛ, характеризующийся другой локализацией очагов поражения: в легких, мягких тканях, коже, нижнем отделе желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системе, яичках и т. д. [1, 6]. В ряде случаев экстраназальной локализации ЭНКТЛ поражение носовой полости может протекать бессимптомно, и лишь гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки (СО) носовой полости выявляет ее специфическое поражение [10]. Приблизительно 45 % пациентов, помимо местных симптомов ЭНКТЛ, отмечают симптомы интоксикации: фебрильную лихорадку неправильного типа, ночную потливость, беспричинную слабость [6, 7]. Развитие гемофагоцитарного синдрома при ЭНКТЛ наблюдается чаще, чем при других Т-клеточных лимфомах [11], и, как правило, ассоциировано с плохим прогнозом [12]. Повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выявляют у 45 % пациентов. Согласно международному прогностическому индексу (PI) 80 % пациентов относят к группе низкого или промежуточно-низкого риска [6, 7, 13]. В 75–80 % случаев диагностируют I–II стадии заболевания по классификации Ann Arbor [14]. Приблизительно в четверти случаев ЭНКТЛ может наблюдаться поражение костного мозга и лейкоемизация опухолевого процесса [15]. Первичное поражение лимфатических узлов (ЛУ) без экстранодальных поражений при ЭНКТЛ встречается крайне редко, в таких случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с цитотоксической нодальной Т-клеточной лимфомой, ассоциированной с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) [16].

Диагноз ЭНКТЛ устанавливается на основании исследования биоптата опухоли. При морфологическом исследовании выявляют лимфоидный инфильтрат с ангиоцентрическим характером роста опухолевых клеток, признаками ангиодеструкции. Иммуногистохимическое исследование позволяет выявить цитотоксический иммунофенотип опухолевых клеток, экспрессирующих гранзим В, перфорин, TIA-1, CD56, CD2. Метод гибридизации *in situ* на гистологических препаратах в большинстве случаев демонстрирует ассоциацию ЭНКТЛ с ВЭБ [1]. Иммунофетип опухолевых клеток при ЭНКТЛ варьирует в зависимости от их линейной принадлежности. Выделяют 2 варианта ЭНКТЛ: НК-клеточный из натуральных киллеров и Т-клеточный из цитотоксических Т-лимфоцитов. При наиболее часто встречающемся НК-клеточном варианте ЭНКТЛ опухолевые клетки демонстрируют экспрессию только цитоплазматического маркера CD3ε, тогда как при Т-клеточном варианте выявляют экспрессию CD3ε в цитоплазме и на поверхности клетки [17]. Выявление маркера CD5, как правило, свидетельствует о Т-клеточном варианте заболевания [18].

При исследовании реаранжировок генов γ-цепи Т-клеточного рецептора (TCR) при НК-клеточном варианте наблюдается их герминальная конфигурация. Напротив, при Т-клеточном варианте заболевания в большинстве случаев определяется перестройка генов γ-цепи TCR [19].

При цитогенетическом исследовании могут быть выявлены аномалии хромосом 1, 2, 4–7, 11, 15, но они не являются патогномичными. Однако аномалии хромосомы 6 (del(6)(q21q25) и i(6)(p10)) встречаются сравнительно часто [1, 20]. Описаны случаи мутации генов *FAS*, *TP53*, *β-катенина*, *KRAS*, *KIT*, но их прогностическое значение неизвестно [21, 22].

Прогноз при ЭНКТЛ варьирует, и, по данным разных авторов, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) колеблется от 30 до 50 % [23, 24]. Эффективность стандартной химиотерапии отмечена лишь в редких случаях ЭНКТЛ, большая часть больных погибает от прогрессирования заболевания. Применение классификации Ann Arbor, успешно используемой при лимфоме Ходжкина и других агрессивных нодальных лимфомах, оказалось неоправданным для стадирования ЭНКТЛ в связи с сомнительным прогностическим значением и преимущественной экстранодальной локализацией первичных очагов поражения ЭНКТЛ [25]. Кроме того, многие исследователи отмечали низкое прогностическое значение PI [23, 24], поэтому большое количество исследовательских работ было посвящено поиску прогностических факторов при ЭНКТЛ. Так, например, в корейском многоцентровом ретроспективном исследовании был разработан прогностический индекс (НК-PI, или «корейский индекс»), включающий 4 независимых фактора прогноза: наличие В-симптомов, III–IV стадия, повышение активности ЛДГ, вовлечение регионарных ЛУ [25]. В других проспективных исследованиях прогностическое значение НК-PI было опровергнуто [26, 27]. Впоследствии корейскими исследователями на основании анализа 108 случаев ЭНКТЛ была опубликована работа об отсутствии существенных различий ОВ в зависимости от линейной принадлежности опухолевых клеток [28]. Проведенное международное исследование показало, что экстраназальный тип, чаще встречающийся в Азии, характеризуется более короткой продолжительностью жизни в сравнении с назальным типом [6]. В других исследовательских работах было отмечено неблагоприятное прогностическое значение инвазивного роста опухоли с поражением смежных структур, кожи, костного мозга и костей [23, 25]. Выявление ДНК ВЭБ и наличие ВЭБ-позитивных клеток в периферической крови и костном мозге также признано фактором, коррелирующим с прогнозом заболевания и ОВ [29, 30]. В некоторых странах Восточной Азии количественное определение ДНК ВЭБ в сыворотке крови рутинно используют для оценки противоопухолевого ответа [31]. В 2015 г. китайскими исследователями была предложена система TNM-стадирования ЭНКТЛ, успешно приме-

няемая при солидных опухолях [32]. На основании ретроспективного анализа данных о распространенности опухолевого процесса и результатах лечения 271 пациента авторами были выделены 4 стадии. Пятилетняя ОВ составила при I стадии 92 %, при II – 64 %, при III – 23 % и при IV – 0 %. Эта система стадирования ЭНКТЛ, по утверждению авторов, позволила нивелировать выделенные ранее разными исследователями многочисленные прогностические факторы.

Оптимальная тактика лечения ЭНКТЛ до сих пор не разработана, что обусловлено клинико-морфологическим разнообразием, редкостью ЭНКТЛ, а также отсутствием крупных проспективных исследований, учитывающих клинические, цитогенетические, молекулярные и вирусологические аспекты. Для лечения ЭНКТЛ применяли дистанционную лучевую терапию и многокомпонентную химиотерапию в отдельности, а также их сочетание.

В более ранних работах дистанционную лучевую терапию часто использовали в качестве терапии 1-й линии у больных с локальными стадиями ЭНКТЛ. Частота полных ремиссий составляла около 65 %, а 5-летняя ОВ колебалась от 42 до 83 % [33, 34]. Лучевую терапию, как правило, проводили больным без В-симптомов, с локальным опухолевым процессом. Подобные работы всегда необъективны, так как в них присутствует определенная селекция пациентов. Тем не менее для определения оптимального соотношения между максимально эффективной дозой лучевого воздействия и выраженностью токсических эффектов было проведено многоцентровое кооперативное исследование. Было показано, что при лучевой нагрузке более 60 Гр у больных наблюдалось тяжелое поражение центральной нервной системы. Оптимальной лучевой нагрузкой была установлена доза 50–55 Гр [35].

Применение антрациклинсодержащих СНОР-подобных программ химиотерапии, успешно используемых для лечения агрессивных В-клеточных лимфом, оказалось малоэффективно при ЭНКТЛ. По данным ретроспективных исследований, 5-летняя ОВ больных ЭНКТЛ составляла от 15 до 40 % [36, 37]. Впоследствии на опухолевых клетках ЭНКТЛ была выявлена экспрессия Р-гликопротеина, продукта гена множественной лекарственной устойчивости [38], определяющего резистентность опухолевых клеток к воздействию винкристина, доксорубина и циклофосфана. Для преодоления феномена множественной лекарственной устойчивости был предложен химиотерапевтический режим ЕРОСН, предполагающий непрерывную инфузию цитостатических препаратов. В китайском ретроспективном исследовании оценены результаты лечения 34 пациентов, которым проводили программу ЕРОСН с последующей лучевой терапией. В этой когорте полная ремиссия была достигнута у 45,5 % пациентов, а 3-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) и ОВ составили 41 и 52,8 % соответственно [39]. Наилучшие результаты были достигнуты при назаль-

ной локальной ЭНКТЛ, тогда как при экстраназальной локализации и диссеминированном поражении ни в одном случае продолжительной полной ремиссии достигнуто не было.

Одновременное применение цитостатической и лучевой терапии, успешно используемое для лечения солидных опухолей, не является стандартом лечения лимфом. Впервые данный метод был успешно применен в Японии для лечения 2 пациентов с ЭНКТЛ. В состав цитостатической программы DeVIC входили препараты, эффективные в отношении опухолевых НК-клеток (этопозид 67 мг/м² 1–3-й дни, ифосфамид 1000 мг/м² 1–3-й дни, карбоплатин 200 мг/м² 1-й день, дексаметазон 40 мг/день 1–3-й дни) [40]. Проспективное исследование JCOG0211 эффективности одновременного применения химиотерапевтического режима DeVIC и лучевой терапии в дозе 50 Гр для лечения назальных локальных форм ЭНКТЛ продемонстрировало преимущество перед ранее применяемыми режимами химиотерапии и лучевой терапии в отдельности. Полная ремиссия была достигнута у 77 % пациентов, 5-летняя ОВ составила 70 %, а 5-летняя БПВ – 63 % [27]. Одновременно корейской группой исследователей были представлены подобные результаты проспективного исследования одновременного применения лучевой терапии в дозе 40 Гр и химиотерапевтического режима VIPD (этопозид 100 мг/м² 1–3-й дни, ифосфамид 1200 мг/м² 1–3-й дни, цисплатин 33 мг/м² 1–3-й дни, дексаметазон 40 мг/день 1–4-й дни) для лечения назальных локальных форм ЭНКТЛ. Полная ремиссия была достигнута у 80 % пациентов, 3-летняя ОВ составила 86 %, а 3-летняя БПВ – 80 % [26]. Тем не менее лечение поздних стадий заболевания, рефрактерных и рецидивных форм оставалось долгое время проблематичным, поскольку при распространенном опухолевом процессе проведение локальной лучевой терапии было нецелесообразным. Мексиканская группа исследователей сообщила о достижении полной ремиссии у 55 % первичных пациентов с поздними стадиями назальной формы ЭНКТЛ на терапии SMED (циклофосфамид, винкристин, этопозид и дексаметазон) [41], однако столь высокая эффективность этого химиотерапевтического режима не была воспроизведена другими исследованиями. В 2004 г. японскими исследователями и их коллегами из Восточной Азии для лечения поздних стадий, рефрактерных и рецидивных форм ЭНКТЛ был предложен режим SMILE (этопозид 100 мг/м² 2–4-й дни, ифосфамид 1500 мг/м² 2–4-й дни, метотрексат 2000 мг/м² 1-й день, дексаметазон 40 мг/день 2–4-й дни, L-аспарагиназа 6000 Ед/м² 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20-й дни) [42]. Международное многоцентровое проспективное кооперативное исследование продемонстрировало высокую эффективность курса SMILE в лечении распространенных, рефрактерных и рецидивных форм ЭНКТЛ. Полная ремиссия была достигнута у 45 % пациентов с распространенными, рефрактерными и рецидивными фор-

мами ЭНКТЛ, однако в большинстве случаев были отмечены гематологическая токсичность III–IV степени и развитие тяжелых инфекционных осложнений [43]. В дальнейшем были выделены независимые факторы неблагоприятного прогноза на терапии SMILE для первичных пациентов с распространенными стадиями ЭНКТЛ: инфильтрация костного мозга, экстра-назальная локализация поражения, возраст старше 60 лет и высокий IPI.

В дальнейшем появлялись и другие сообщения о применении различных химиотерапевтических режимов для лечения ЭНКТЛ, но частота полных ремиссий, показатели ОБ и БПВ не превышали эффективности SMILE-терапии [44, 45]. В 2015 г. были опубликованы данные корейского проспективного исследования, где продемонстрированы более высокие показатели ОБ и БПВ больных, получивших после индукционной SMILE-терапии высокодозную консолидацию с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических клеток [46]. По данным зарубежных источников литературы, трансплантация аллогенного костного мозга (аллоТКМ) не является до конца изученным методом лечения ЭНКТЛ и применяется в основном для консолидации ремиссии при рецидивных и рефрактерных формах заболевания [47]. Тем не менее у части больных с неблагоприятным прогнозом заболевания удается достичь длительной полной ремиссии после выполнения аллоТКМ [48].

Таким образом, эффективность лечения распространенных стадий ЭНКТЛ, особенно протекающих с поражением костного мозга, остается невысокой. В отечественной литературе публикации, посвященные ЭНКТЛ, немногочисленны и представлены в основном врачами-отоларингологами [49, 50]. В этой статье мы приводим собственное наблюдение генерализованной ЭНКТЛ.

Клинический случай

Мужчина 19 лет поступил в Гематологический научный центр с жалобами на головную боль, головокружение, сонливость, боль в левой лопатке с иррадиацией в руку, повторяющиеся судорожные припадки, уплотнение и опухание левого верхнего века. Иммуносупрессивную терапию больной ранее не получал, на диспансерном учете по поводу хронических заболеваний не состоял. За 1 мес до поступления в нашу клинику у пациента впервые развился судорожный синдром с потерей сознания и ретроградной амнезией. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявила прилегающее к фалксусу и твердой мозговой оболочке и сдавливающее обе лобные доли образование размерами $48 \times 48 \times 21$ мм. Была выполнена трепанация черепа, проведено радикальное удаление опухоли с участком измененной мозговой оболочки. В послеоперационном периоде у пациента появились и стали нарастать слабость, потеря веса, субфебрилитет, головокружение. Развился левосторонний птоз, возобновились судорожные припадки несмотря на противосудорожную терапию.

При осмотре выявлены увеличение размеров всех групп периферических ЛУ до 15–25 мм, левосторонний экзофтальм и птоз. В гемограмме – умеренная анемия (гемоглобин 113 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты 137×10^9 /л), скорость оседания эритроцитов 5 мм/ч. Уровень лейкоцитов составил $6,1 \times 10^9$ /л, в лейкоцитарной формуле отмечено увеличение количества эозинофилов до 10 % и лимфоцитов до 48 %. Некоторые лимфоциты были крупнее обычных, с округлым или плеоморфным ядром, омоложенной структурой хроматина и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (рис. 1). В биохимическом анализе крови отмечено умеренное повышение активности ЛДГ – 629 Ед/л (норма (N) 208–378), щелочной фосфатазы – 128 Ед/л (N 32–92). Остальные показатели оставались в пределах нормы. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови отмечено повышение уровня β_2 -микроглобулина до 5,23 мг/л (N < 2,4), уровень иммуноглобулинов всех классов был в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило умеренное увеличение селезенки до 137×53 мм, размеры печени, абдоминальных ЛУ не увеличены.

При мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки визуализировалось медиастинальное образование размерами 46×27 мм, размеры паравазального и бифуркационного ЛУ составляли 10 и 15 мм соответственно.

При МРТ головного мозга определялся продолженный рост ранее удаленной опухоли в виде массивного опухолевого образования максимальными размерами $41 \times 37 \times 26$ мм, которое инфильтрировало оболочки мозга, распространялось в межполушарную щель, в левую половину лобной пазухи, клетки решетчатого лабиринта слева, в полость левой глазницы, левое веко. При контрастном усилении отмечалось гиперинтенсивное, гомогенное повышение магнитно-резонансного сигнала от ткани опухоли (рис. 2, 3а).

При фиброгастродуоденоскопии в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки выявлены признаки фолликулярного дуоденита по типу «манной крупы», выполнена биопсия СО.

С диагностической целью пациенту были проведены трепанобиопсия костного мозга и люмбальная пункция, исследование гистологических препаратов удаленной опухоли твердой мозговой оболочки. При цитологическом исследовании пунктата костного мозга выявлено 43 % лимфоидных клеток, часть лимфоцитов была более крупных размеров, с омоложенным хроматином (см. рис. 1). При цитологическом исследовании центрифугата спинномозговой жидкости выявлен цитоз ($691/3$), представленный лимфоидными клетками крупных размеров (см. рис. 1). Иммунофенотипическое исследование клеток костного мозга и ликвора методом проточной цитометрии выявило популяцию лимфоидных клеток, экспрессирующих суtCD3, sCD3, TCR $\gamma\delta$, CD56, CD5, CD7, CD2, CD99, CD117; опухолевые клетки были негативны по CD16, CD8, CD4, CD34, CD10, TdT, CD1a. Морфо-

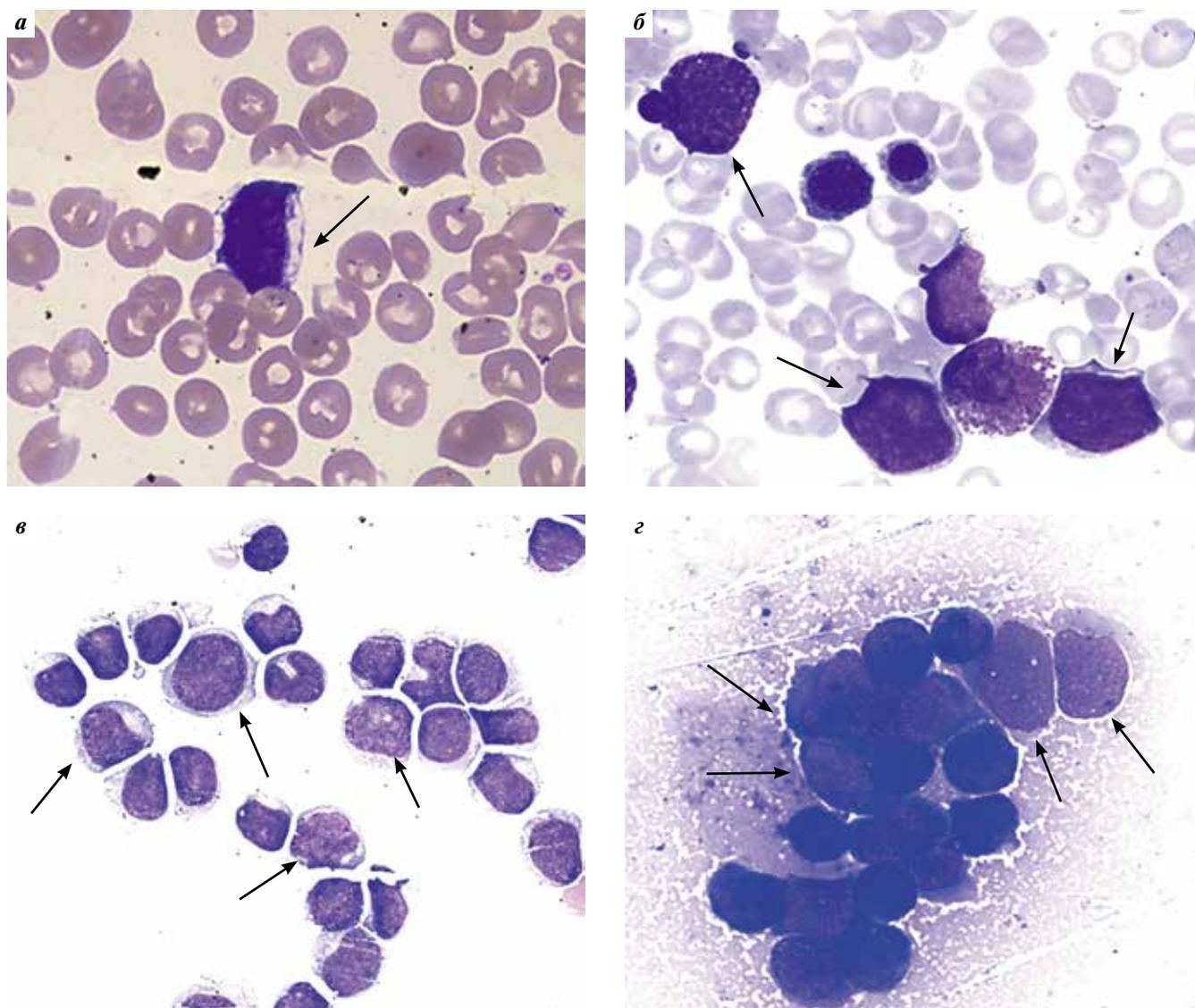


Рис. 1. Цитологическое исследование, окраска по Романовскому–Гимзе: а – мазок периферической крови, $\times 1000$; б – пунктат костного мозга, $\times 1000$; в – центрифугат спинномозговой жидкости, $\times 1000$; г – отпечаток биоптата двенадцатиперстной кишки, $\times 1000$. Стрелками указаны опухолевые лимфоциты

логическое исследование биоптата удаленной опухоли твердой мозговой оболочки выявило плотный лимфоидный инфильтрат из клеток крупного и среднего размера с бластной структурой хроматина и высокой митотической активностью, отмечен периваскулярный характер роста опухолевых клеток (рис. 4). В биоптате костного мозга выявлено увеличение количества ядродержащих элементов с преобладанием эритрокариоцитов. На фоне гиперклеточного костного мозга выявлены очаговые скопления лимфоидных клеток, а местами их интерстициальная пролиферация. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки были EBER-позитивны, а также экспрессировали CD2, CD3 ϵ , CD5 и цитотоксические молекулы TIA-1 и гранзим В (рис. 5). При окрашивании с моноклональными антителами к CD4, CD8, CD10, CD20, CD34, CD56, CD57, TCR (bF1) опухолевые клетки были негативны. Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга хро-

сомных aberrаций не выявило. При гистологическом исследовании биоптата СО двенадцатиперстной кишки выявлена массивная диффузная лимфоидная пролиферация, инфильтрирующая и разрушающая железы. Морфология опухолевых клеток, выявленных в биоптатах интракраниального образования, костного мозга и двенадцатиперстной кишки, была идентичной. Биопсия СО гайморовых пазух не проводилась.

При молекулярном исследовании образцов опухоли твердой мозговой оболочки, костного мозга, периферической крови, биоптата двенадцатиперстной кишки выявлены клональные перестройки генов δ -, γ - и β -цепей TCR (см. таблицу).

При исследовании сыворотки крови больного не было обнаружено серологических маркеров активных герпесвирусных инфекций, количество копий ДНК ВЭБ и вируса герпеса человека 6-го типа в мононуклеарах периферической крови и ликвора было менее 500 копий/мл.

Таким образом, на основании проведенного исследования был установлен диагноз ЭНКТЛ, назальный тип с цитотоксическим иммунофенотипом, протекающей с поражением придаточных пазух носа, твердой мозго-

вой оболочки, мягких тканей орбиты, периферических и висцеральных ЛУ, двенадцатиперстной кишки, костного мозга, нейролейкемией и лейкоемизацией опухолевого процесса. Стадия IVB по классификации Ann Arbor, IPI 4, NK-PI 4.

В качестве индукционной терапии была выбрана программа SMILE, характеризующаяся наибольшей эффективностью при лечении ЭНКТЛ. После 1-го курса был получен положительный ответ, наблюдалось уменьшение размеров очагов поражения. Ликвор был санирован после 5 интратекальных введений 3 цитостатических препаратов, всего на 1-м курсе было проведено 8 лечебно-диагностических люмбальных пункций. В дальнейшем в начале каждого курса индукционной терапии проводили

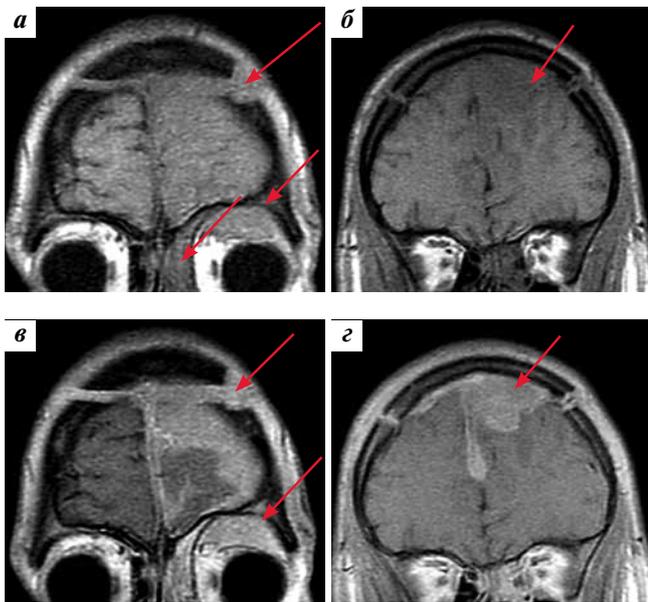


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга при госпитализации: а – T1-SE, до контрастного усиления; б – T1-SE, после контрастного усиления. На представленных сканах отмечается опухолевое образование (стрелки), инфильтрирующее оболочки мозга, распространяющееся в межполушарную щель, в левую половину лобной пазухи, клетки решетчатого лабиринта слева, в полость левой глазницы, левое веко. При контрастном усилении выявляется гиперинтенсивное, гомогенное повышение магнитно-резонансного сигнала от ткани опухоли

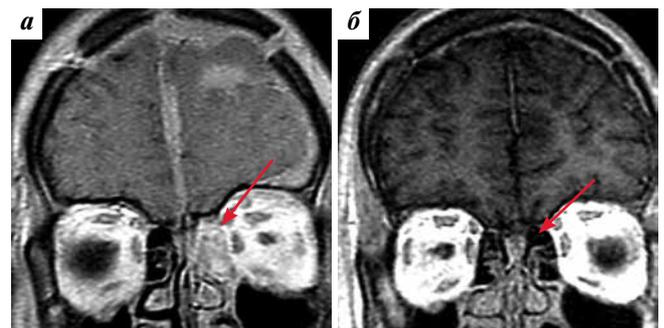


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография придаточных пазух носа: а – T1-SE, после контрастного усиления при госпитализации, в клетках решетчатого лабиринта слева визуализируется опухолевое образование; б – T1-SE, после контрастного усиления, через 3 года, наблюдается регрессия опухоли, полное восстановление пневматизации клеток решетчатого лабиринта слева

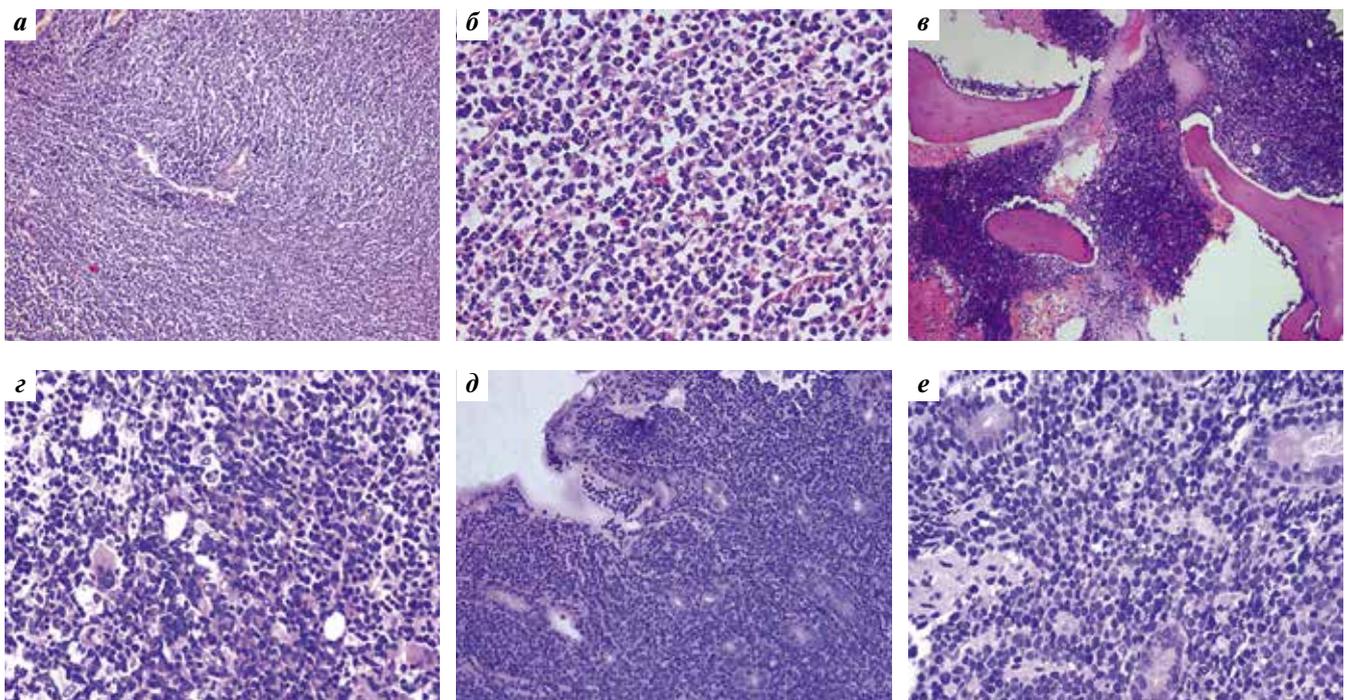


Рис. 4. Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином: а – биоптат интракраниального образования, $\times 100$; б – биоптат интракраниального образования, $\times 400$; в – трепанобиоптат, $\times 100$; г – трепанобиоптат, $\times 400$; д – биоптат двенадцатиперстной кишки, $\times 100$; е – биоптат двенадцатиперстной кишки, $\times 400$

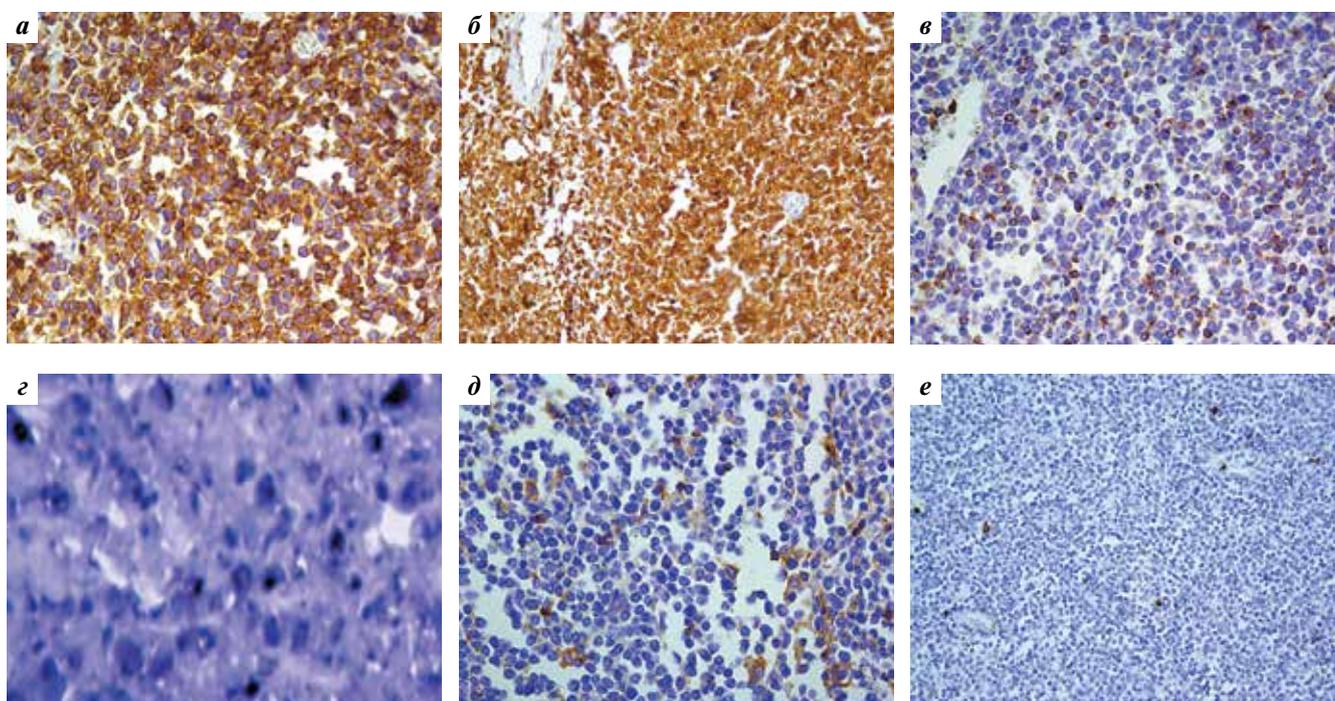


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата: а – экспрессия CD2; б – экспрессия CD3ε; в – экспрессия TIA-1; г – экспрессия EBV; д – опухолевые клетки не экспрессируют CD4; е – опухолевые клетки не экспрессируют CD20

Результаты молекулярно-генетических исследований

T-клеточный рецептор (TCR)	Биоптат интракраниального образования	Периферическая кровь	Костный мозг	Биоптат двенадцатиперстной кишки
TCRD	Нет данных	Нет данных	Моно 183 п. н.	Нет данных
TCRG	Моно 212 п. н. 215 п. н.	Моно 212 п. н. 215 п. н.	Моно 212 п. н. 215 п. н.	Моно 212 п. н. 215 п. н.
TCRB	Нет амплификации	Моно А – поли В – поли С – 301 п. н.	Моно А – поли В – поли С – 301, 317 п. н.	Моно А – поли В – поли С – 301, 317 п. н.

Примечание. При молекулярном исследовании образцов опухоли твердой мозговой оболочки, костного мозга, периферической крови, биоптата двенадцатиперстной кишки выявлены клональные реаранжировки генов δ -, γ - и неполная перестройка β -цепей TCR. Моно – моноклональная картина; поли – моноклон не выявлен, поликлональная картина; п. н. – пар нуклеотидов.

1 интратекальное введение цитостатических препаратов. После 2 курсов химиотерапии была отмечена нормализация размеров селезенки, всех групп пораженных ЛУ, регрессия неврологической симптоматики и признаков фолликулярного дуоденита в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки. При морфологическом исследовании биоптатов костного мозга и СО двенадцатиперстной кишки после 2 курсов терапии данных, свидетельствующих о специфическом поражении, не получено. Однако при молекулярном исследовании сохранялась T-клеточная клональность в образцах костного мозга, периферической крови и биоптате СО двенадцатиперстной кишки. После завершения 4 курсов SMILE размеры висцеральных и периферических ЛУ, печени и селезенки не были увеличены. При фиброгастродуоденоскопии не бы-

ло выявлено изменений СО постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки. При молекулярном исследовании образцов периферической крови, костного мозга и биоптата СО двенадцатиперстной кишки T-клеточная клональность не выявлялась. На протяжении цитостатического лечения размеры мягкотканного образования твердой мозговой оболочки, левой орбиты и придаточных пазух носа постепенно уменьшались, регрессировал отек, снижалась степень накопления контрастного препарата. Однако достоверных критериев полной эрадикации интракраниального опухолевого образования не было.

После завершения индукционной терапии для консолидации полученного эффекта больному была проведена аллоТКМ от неродственного полностью совместимого

донора. Режим кондиционирования включал: флударабин 75 мг/м^2 в -6 , -5 , -4 -й дни, кармустин 400 мг/м^2 в -6 -й день и тиотепа 20 мг/кг в -5 , -4 -й дни. Режим иммуносупрессивной терапии был стандартным: антитимоцитарный глобулин 10 мг/кг в -4 , -3 , -2 , -1 -й дни, циклоспорин А 3 мг/кг/день с -1 -го дня, мофетила микофенолат 3 г/день с 1 -го дня. Период постцитостатической нейтропении осложнился развитием инфекционных осложнений: мукозита III–IV степени и криптококкового менингита. На 14-й день была диагностирована острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кожи и кишечника. К иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и мофетила микофенолатом был добавлен преднизолон в дозе 2 мг/кг/день с положительным эффектом. На 45-й день после аллотКМ было констатируется развитие парциальной красноклеточной аплазии, как следствие различия донора и реципиента по группам крови. Терапия иммуноглобулином и сеансы плазмафереза привели к восстановлению пула эритроидных клеток к 60-му дню после аллотКМ. После реконституции гемопоэза больному были выполнены 5 люмбальных пункций с интратекальным введением цитостатических препаратов. При обследовании на 30-й и 60-й дни после аллотКМ признаки рецидива заболевания не выявлены, размеры мягкотканного образования твердой мозговой оболочки, левой орбиты и придаточных пазух носа значительно уменьшились, накопления контрастного препарата не отмечено.

В позднем посттрансплантационном периоде у пациента отмечено развитие хронической РТПХ и системного остеопороза. Через 30 мес после аллотКМ у больного отмечено поражение кожи в виде склеродермы, локализующейся в области голеностопных суставов, сеансы ПУВА-терапии привели к стабилизации кожного процесса. Остеопоротические изменения наиболее выражены в головках плечевых костей, проводится терапия бисфосфонатами и препаратами кальция.

На момент публикации у больного сохраняется полная ремиссия генерализованной ЭНКТЛ на фоне 100 % донорского кроветворения (рис. 3б, 6). В настоящее время иммуносупрессивная терапия не проводится. Срок наблюдения после аллотКМ на момент написания статьи составляет 35 мес.

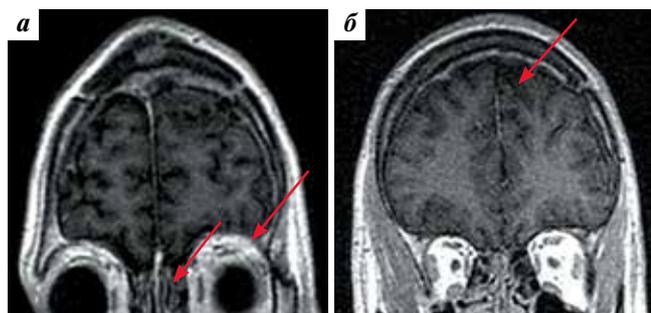


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография головного мозга через 3 года, T1-SE после контрастного усиления. На приведенных сканах отмечена полная регрессия выявляемой ранее опухоли (стрелки)

Обсуждение

ЭНКТЛ – редкое заболевание, характеризующееся преимущественно экстракраниальной локализацией очагов поражения, вторичным вовлечением ЛУ, агрессивным клиническим течением, неблагоприятным прогнозом [1–3]. В нашу клинику поступил молодой больной с генерализованным опухолевым процессом с вовлечением висцеральных и периферических ЛУ, костного мозга, лейкомизацией и нейролейкемией. Кроме того, тяжесть состояния была обусловлена интракраниальной локализацией одного из очагов опухолевого поражения. Интересно, что заболевание манифестировало с неврологической симптоматики, развития судорожных припадков.

В нейрохирургическом стационаре была проведена лечебно-диагностическая операция – удаление опухоли твердой мозговой оболочки, других видимых очагов опухолевого поражения не было. В раннем послеоперационном периоде отмечалось стремительное прогрессирование опухолевого процесса с вовлечением ЛУ, нарастанием неврологической симптоматики, появлением симптомов интоксикации. Проведенное в нашей клинике МРТ-исследование придаточных пазух носа выявило их специфическое поражение. Отсутствие клинических симптомов поражения носовой полости, данные МРТ-исследования придаточных пазух носа на дооперационном этапе не позволили с уверенностью установить первичную локализацию опухолевого процесса. Наиболее вероятным представляется возникновение первичного очага поражения в придаточной пазухе носа с дальнейшим распространением через перфорирующие отверстия в полость черепа.

Морфологическое и молекулярное исследования биоптата опухоли позволили диагностировать редко встречающийся цитотоксический вариант ЭНКТЛ [17–19]. Для исследования иммунофенотипа опухолевых клеток использовали метод проточной цитометрии и иммуногистохимическое исследование. Интересен факт различия результатов исследования пунктата и трепанобиоптата костного мозга по антигену CD56. Хотя экспрессия CD56 наблюдается в большинстве случаев ЭНКТЛ, его отсутствие не исключает этот вид лимфомы и чаще наблюдается при Т-клеточном варианте [19]. Различия в экспрессии CD56 в нашем случае, наиболее вероятно, обусловлены aberrантностью иммунофенотипа опухолевых клеток. Например, в литературе описан случай варибельной экспрессии CD56 в биоптатах кожи различной локализации у одного и того же пациента [51]. При молекулярном исследовании были выявлены клональные реаранжировки генов δ -, γ -цепей и неполная перестройка генов β -цепи TCR, что соответствовало $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитам.

Как известно, при распространенных стадиях заболевания наблюдается низкая эффективность стандартных химиотерапевтических программ и прогноз крайне неблагоприятен [33, 34]. Вероятность получе-

ния длительной полной ремиссии у пациента с генерализованной ЭНКТЛ на СНОР-подобной химиотерапии была сомнительна. В качестве индукционной терапии была выбрана программа SMILE, как наиболее эффективная при лечении ЭНКТЛ [42, 43, 46]. Интра-текальные введения 3 цитостатических препаратов проводились одновременно с 1-м курсом химиотерапии до полной санации ликвора. Положительный ответ на SMILE-терапию, молодой возраст больного, соматическая сохранность позволили нам определить дальнейшую тактику лечения.

Принимая во внимание высокий риск рецидива, распространенность опухолевого процесса, вовлечение костного мозга, принято решение провести консолидирующую аллоТКМ от полностью совместимого неродственного донора. Учитывая интракраниальную локализацию одного из очагов опухолевого поражения, нейролейкемию и отсутствие достоверных критериев полной эрадикации интракраниального опухолевого поражения после индукционной терапии, принципиальным моментом было включение в схему предтрансплантационного кондиционирования препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер [52]. Таким образом, режим кондиционирова-

ния содержал 2 препарата (кармустин и тиотепа), проникающих через гематоэнцефалический барьер с достижением высокой концентрации в спинномозговой жидкости. В целях профилактики нейрорецидива после аллоТКМ было проведено 5 интратекальных введений 3 цитостатических препаратов.

Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием как инфекционных, токсических осложнений, так и острой РТПХ с поражением кишечника, парциальной красноклеточной аплазии. В позднем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие хронической РТПХ с поражением кожи, системного остеопороза. Наблюдаемые после аллоТКМ осложнения были купированы своевременным проведением этиотропной терапии.

Заключение

Представленный нами случай интересен необычной интракраниальной локализацией опухолевого процесса, значительно осложняющей проведение диагностических и лечебных манипуляций. Правильный выбор тактики лечения позволил достигнуть продолжительной полной ремиссии заболевания у больного группы неблагоприятного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumor of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008. P. 285–288. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
2. Vose J., Armitage J., Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008;1;26(25):4124–30. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
3. Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдающихся в ГНЦ в течение 10 лет. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2011;4(3):201–12. [Vinogradova Yu.E., Zingerman B.V. Nosology and survival of patients with T- and NK-cell lymphatic tumors observed in the Hematological Research Center during 10 years. *Klinicheskaya onkogematologiya: Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2011;4(3):201–12. (In Russ.)].
4. T-cell lymphomas (Contemporary Hematology). Ed. by Francine Foss. Humana Press, 2013. P. 25. DOI: 10.1007/978-1-62703-170-7.
5. Anderson J.R., Armitage J.O., Weisenburger D.D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998;9(7):717–20. PMID: 9739436.
6. Au W.Y., Weisenburger D.D., Intragumtornchai T., Nakamura S. et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2009;23;113(17):3931–7. DOI: 10.1182/blood-2008-10-185256.
7. Kim T.M., Lee S.Y., Jeon Y.K. et al. Clinical heterogeneity of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a national survey of the Korean Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008;19(8):1477–84. DOI: 10.1093/annonc/mdn147.
8. Mohapatra A., Viswabandya A., Samuel R. et al. T. NK/T-cell lymphoma in a renal transplant recipient and review of literature. *Indian J Nephrol* 2011;21(1):44–7. DOI: 10.4103/0971-4065.78078.
9. Hsi E.D., Picken M.M., Alkan S. Post-transplantation lymphoproliferative disorder of the NK-cell type: a case report and review of the literature. *Mod Pathol* 1998;11(5):479–84. PMID: 9619602.
10. Tse E., Leung R., Khong P.L. et al. Non-nasal natural killer cell lymphoma: not non-nasal after all. *Ann Hematol* 2009;88(2):185–7. DOI: 10.1007/s00277-008-0562-0.
11. Han A.R., Lee H.R., Park B.B. et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Ann Hematol* 2007;86(7):493–8. PMID: 17347847.
12. Han L., Li L., Wu J. et al. Clinical features and treatment of natural killer/T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison with other T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2014;55(9):2048–55. DOI: 10.3109/10428194.2013.876629.
13. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329(14):987–94. PMID: 8141877.
14. Rosenberg S.A., Boiron M., DeVita V.T. Jr. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res* 1971;31(11):1862–3. PMID: 5121695.
15. Tong H., Ren Y., Qian W. et al. Clinicopathological study on peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma with bone marrow involvement: a retrospective analysis from China. *Int J Hematol* 2009;90(3):303–10. DOI: 10.1007/s12185-009-0390-6.

16. Kato S., Takahashi E., Asano N., et al. Nodal cytotoxic molecule (CM) – positive Epstein-Barr virus (EBV) – associated peripheral T cell lymphoma (PTCL): a clinicopathological study of 26 cases. *Histopathology* 2012;61(2):186–99. DOI: 10.1111/j.1365–2559.2012.04199.x.
17. Yamaguchi M., Ohno T., Oka K. et al. Discordant reaction of Leu4 and rabbit anti-human CD3 epsilon in sinonasal “T”-cell lymphoma. *Int J Hematol* 1993;59(1):25–30. PMID: 8161733.
18. Emile J.F., Boulland M.L., Haioun C. et al. CD5–CD56+ T-cell receptor silent peripheral T-cell lymphomas are natural killer cell lymphomas. *Blood* 1996;87(4):1466–73. PMID: 8608237.
19. Ng S.B., Lai K.W., Murugaya S. et al. Nasal-type extranodal natural killer/T-cell lymphomas: a clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore. *Mod Pathol* 2004;17(9):1097–107. DOI: 10.1038/modpathol.3800157.
20. Wong K.F., Zhang Y.M., Chan J.K. Cytogenetic abnormalities in natural killer cell lymphoma/leukaemia – is there a consistent pattern? *Leuk Lymphoma* 1999;34(3–4):241–50. DOI: 10.3109/10428199909050949.
21. Shen L., Liang A.C., Lu L. et al. Frequent deletion of Fas gene sequences encoding death and transmembrane domains in nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2002;161(6):2123–31. DOI: 10.1016/S0002–9440(10)64490–2.
22. Takahara M., Kishibe K., Bandoh N. et al. P53, N- and K-Ras, and beta-catenin gene mutations and prognostic factors in nasal NK/T-cell lymphoma from Hokkaido, Japan. *Hum Pathol* 2004;35(1):86–95. PMID: 14745729.
23. Kim T.M., Park Y.H., Lee S.Y. et al. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage I(E)/II(E) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2005;106(12):3785–90. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2056.
24. Chim C.S., Ma S.Y., Au W.Y. et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long-term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood* 2004;103(1):216–21. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1401.
25. Lee J., Suh C., Park Y.H. et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006;24(4):612–8. PMID: 16380410.
26. Kim S.J., Kim K., Kim B.S. et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol* 2009;27(35):6027–32. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8592.
27. Yamaguchi M., Tobinai K., Oguchi M. et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5594–600. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8295.
28. Hong M., Lee T., Young Kang S. et al. Nasal-type NK/T-cell lymphomas are more frequently T rather than NK lineage based on T-cell receptor gene, RNA, and protein studies: lineage does not predict clinical behavior. *Mod Pathol* 2016;29(5):430–43. DOI: 10.1038/modpathol.2016.47.
29. Huang W.T., Chang K.C., Huang G.C. et al. Bone marrow that is positive for Epstein-Barr virus encoded RNA-1 by *in situ* hybridization is related with a poor prognosis in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Haematologica* 2005;90(8):1063–9. PMID: 16079105.
30. Lei K.L., Chan L.Y., Chan W.Y. et al. Diagnostic and prognostic implications of circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA in natural killer/T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002;8(1):29–34. PMID: 11801537.
31. Suzuki R., Yamaguchi M., Izutsu K. et al. NK-cell Tumor Study Group. Prospective measurement of Epstein-Barr virus-DNA in plasma and peripheral blood mononuclear cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood* 2011;118(23):6018–22. DOI: 10.1182/blood-2011-05-354142.
32. Yan Z., Huang H.Q., Wang X.X. et al. A TNM Staging System for Nasal NK/T-Cell Lymphoma. *PLoS One* 2015;10(6):e0130984. DOI: 10.1371/journal.pone.0130984.
33. Kim G.E., Cho J.H., Yang W.I. et al. Angiocentric lymphoma of the head and neck: patterns of systemic failure after radiation treatment. *J Clin Oncol* 2000;18(1):54–63. PMID: 10623693.
34. Li Y.X., Yao B., Jin J. et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):181–9. PMID: 16382127.
35. Koom W.S., Chung E.J., Yang W.I. et al. Angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphomas: radiotherapeutic viewpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(4):1127–37. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.12.006.
36. Cheung M.M., Chan J.K., Lau W.H. et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):182–90. PMID: 12182990.
37. Li C.C., Tien H.F., Tang J.L. et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T-cell or T-cell lymphoma. *Cancer* 2004;100(2):366–75. DOI: 10.1002/cncr.11908.
38. Drénou B., Lamy T., Amiot L. et al. CD3–CD56+ non-Hodgkin’s lymphomas with an aggressive behavior related to multi-drug resistance. *Blood* 1997;89(8):2966–74. PMID: 9108417.
39. Huang H., Lin Z., Lin X. et al. Long-term outcomes of patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma treated by etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin regimen: a single-institution experience. *Leuk Lymphoma* 2011;52(6):1041–8. DOI: 10.3109/10428194.2011.561388.
40. Okamoto M., Maruyama F., Tsuzuki M. et al. Salvage chemotherapy for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin’s lymphoma with a combination of dexamethasone, etoposide, ifosfamide and carboplatin. *Rinsho Ketsueki* 1994;35(7):635–41. PMID: 8065017.
41. Avilés A., Cleto S., Castañeda C., Nambo M.J. CMED in the treatment of nasal natural killer cell lymphoma with distant metastases. *Hematology* 2007;12(3):241–4. DOI: 10.1080/10245330701214327.
42. Yamaguchi M., Kwong Y.L., Kim W.S. et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4410–6. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6287.
43. Kwong Y.L., Kim W.S., Lim S.T. et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood* 2012;120(15):2973–80. DOI: 10.1182/blood-2012-05-431460.
44. Wang J.H., Wang L., Liu C.C. et al. Efficacy of combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase (P-gemox regimen) in patients with newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget* 2016 Apr 8. DOI: 10.18632/oncotarget.8647.
45. Dong L.H., Zhang L.J., Wang W.J. et al. Sequential DICE combined with l-asparaginase chemotherapy followed by involved field radiation in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal and extranodal NK/T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57(7):1600–6. DOI: 10.3109/10428194.2015.1108415.
46. Kim S.J., Park S., Kang E.S. et al. Induction treatment with SMILE and consolidation with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed stage IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients. *Ann Hematol* 2015;94(1):71–8. DOI: 10.1007/s00277-014-2171-4.
47. Yokoyama H., Yamamoto J., Tohmiya Y. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant following chemotherapy containing l-asparaginase as a promising treatment for patients with relapsed or refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. *Leuk Lymphoma* 2010; 51(8):1509–12. DOI: 10.3109/10428194.2010.487958.
48. Li M., Gao C., Li H. et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a salvage strategy for relapsed or refractory nasal NK/T-cell lymphoma. *Med Oncol* 2011;28(3):840–5. DOI: 10.1007/s12032-010-9532-1.

49. Чумаков П.Л. Клиническое наблюдение НК/Т-клеточной лимфомы назального типа. Российская оториноларингология 2014;1:225–31. [Chumakov P.L. Case of nasal type NK/T-cell lymphoma. Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngolog 2014;1:225–31. (In Russ.)].
50. Мустафаев Д.М., Свистушкин В.М., Цагадаева С.Б., Карпова А.Н. Т-клеточная лимфома назального типа. Вестник оториноларингологии 2010;6:70–2. [Mustafaev D.M., Svistushkin V.M., Tsagadaeva S.B., Karpova A.N. Nasal type T-cell lymphoma. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of otorhinolaryngolog 2010;6:70–2. (In Russ.)].
51. Ozaki S., Funasaka Y., Tsuruta K. et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, presenting with altered CD56 expression: A case report. J Dermatol 2015;42(10):1022–3. DOI: 10.1111/1346–8138.13018.
52. Christopoulos P., Bertz H., Ihorst G. et al. Radiation-free allogeneic conditioning with fludarabine, carmustine, and thiotepa for acute lymphoblastic leukemia and other hematologic malignancies necessitating enhanced central nervous system activity. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(9):1430–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.02.016.