

Лимфоидные неоплазии после аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Случай развития вторичной лимфомы Ходжкина, дифференциальная диагностика с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием

Ю.В. Скворцова¹, Л.Н. Шелихова¹, Н.В. Мякова¹, Э.Р. Биячуев¹, Д.М. Коновалов¹,
Д.С. Абрамов¹, М.А. Масчан¹, Е.В. Скоробогатов², А.Г. Румянцев¹, А.А. Масчан¹

¹ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский просп., 117

Контакты: Юлия Валериевна Скворцова yuscvo@mail.ru

Вторичные злокачественные заболевания являются одними из наиболее угрожающих отдаленных эффектов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В статье описана группа вторичных лимфоидных неоплазий, а также приведен редкий клинический случай развития вторичной лимфомы Ходжкина у пациента 21 года через 6 лет после аллогенной ТГСК по поводу острого миелобластного лейкоза. Данное осложнение необходимо дифференцировать с подобным лимфоме Ходжкина посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием, так как подходы к их терапии и прогнозы различны. Приведены основные отличия данных патологий и способы проведения их дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, вторичная лимфома Ходжкина

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-54-61

Lymphoid neoplasms after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. The case of secondary Hodgkin's lymphoma, differential diagnosis with post-transplant lymphoproliferative disease

Yu. V. Skvortsova¹, L. N. Shelichova¹, N. V. Myakova¹, E. R. Biyachuev¹, D. M. Konovalov¹,
D. S. Abramov¹, M. A. Maschan¹, E. V. Skorobogatova², A. G. Rummyantsev¹, A. A. Maschan¹

¹National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; Ministry of Healthcare of Russia, 1, Samory Mashela Str., Moscow, 117997, Russia;

²Russian Children Clinical Hospital; Ministry of Healthcare of Russia, 117, Leninskiy Prospect, Moscow, 119571, Russia;

Secondary malignant diseases are dangerous long-term complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). This article describes the group of secondary lymphoid neoplasms and presents a rare case of secondary Hodgkin disease in a 21-year patient 6 years after HSCT due to acute myeloid leukemia. This complication should be distinguished from the Hodgkin-like posttransplant lymphoproliferative disease, because of the different therapy approaches and outcomes. We describe their main features and differential diagnostic procedures.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, long-term complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, secondary Hodgkin disease

Обзор литературы

В настоящее время методом спасения многих пациентов со злокачественными и незлокачественными гематологическими и иммунными заболеваниями является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Улучшение выживаемости после ТГСК привело к возрастанию количества больных с отсроченными осложнениями, среди которых наиболее удручающими являются вторичные неоплазии. В плане их развития они представляют особую угрозу для детей, перенесших ТГСК. Это связано

с повышенной чувствительностью пролиферирующих клеток растущего детского организма к канцерогенам и высокой продолжительностью жизни после лечения. За последние 20 лет существенно возросло количество злокачественных заболеваний, диагностируемых после аллогенной ТГСК. В развитии вторичных неоплазий играют роль несколько факторов — цитотоксическая химиотерапия, облучение, иммуносупрессивная терапия, иммунная стимуляция, иммунный дисбаланс вследствие реакции «трансплантат против хозяина»

(РТПХ), антигенная стимуляция, активность онкогенных вирусов, генетическая предрасположенность [1].

В связи с этим созданы Международный центр исследований ТГСК (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) и Европейская группа ТГСК, которые разрабатывают скрининг вторичных неоплазий после трансплантации костного мозга и создают соответствующие руководства для врачей и пациентов [2].

Вторичные злокачественные заболевания после ТГСК разделяют на 3 группы – посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛПЗ), лейкозы/миелодисплазии и солидные опухоли. Их кумулятивная встречаемость представлена в табл. 1 [3].

Посттрансплантационные неоплазии из лимфоидной ткани впервые были описаны в 1969 г. после трансплантации солидных органов [4]. ПТЛПЗ является частым осложнением трансплантации солидных органов с частотой встречаемости от 1 до 20 % в зависимости от вида трансплантата [5]. После аллогенной ТГСК оно встречается гораздо реже – в 0,5–1,8 % случаев [6]. Изначально полагали, что это состояние исключительно злокачественное, однако в настоящее время признано, что оно включает в себя группу нарушений, варьирующих от доброкачественной поликлональной гиперплазии до злокачественных клональных пролифераций [7–11]. Исторически считается, что ПТЛПЗ ассоциировано с неконтролируемым размножением В-лимфоцитов, трансформированных

вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ). Однако встречаются и ЭБВ-негативные ПТЛПЗ [12]. Описаны случаи ПТЛПЗ после трансплантации пуповинной крови [13] и аллогенных ТГСК с немиелоаблативным кондиционированием [14, 15].

Чаще всего ПТЛПЗ развивается в первые 6 мес (в среднем на 70–90-е дни) после аллогенной ТГСК, так как в этот период еще не происходит реконституции ЭБВ-специфичных цитотоксических лимфоцитов [16]. Описаны случаи ПТЛПЗ и на сроках 1 нед, и через 9 лет от момента ТГСК. В последние годы возрастает количество поздних случаев ПТЛПЗ [17], что ассоциировано, как правило, с низким уровнем CD4-лимфоцитов [18].

Клиника ПТЛПЗ очень вариабельна – от ограниченного поражения лимфоидной ткани до диффузного процесса, имитирующего фульминантный септический синдром [19]. Заболевание может протекать как ОРВИ, а иногда сразу проявляется поражением функции какого-либо органа. Многие случаи осложнены параллельно протекающей цитомегаловирусной инфекцией или инвазивным аспергиллезом. Любой пациент после ТГСК, у которого отмечаются лимфаденопатия, объемные образования, лихорадка, необъяснимые боли, потеря массы тела или дисфункция органов, должен быть проверен на наличие ПТЛПЗ [20]. Желательно подтверждение диагноза по обнаружению вируса не только в крови, но и в биоптатах пораженных тканей при гистологическом исследовании. Для подтверждения диагноза используются иммунофенотипирование, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, молекулярные методы – *in situ* гибридизация ранней дезоксирибонуклеиновой кислоты ЭБВ (EBER) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ЭБВ. Заболевание должно быть четко доказано, так как способы лечения (например, редукция иммуносупрессии) могут привести к тяжелым осложнениям у пациента. Еще 10 лет назад ранняя смертность от ПТЛПЗ после ТГСК составляла 90 %, в настоящее время вследствие активного проведения адоптивной клеточной терапии общая 5-летняя выживаемость достигает 40–60 % [21]. Большинство летальных исходов ассоциировано с прогрессией заболевания, однако 40 % случаев составляют смерти от инфекций и токсичности терапии. Неблагоприятный прогноз ассоциирован со старшим возрастом пациента, продвинутыми стадиями заболевания, плохим соматическим статусом, высоким уровнем лактатдегидрогеназы, поражением центральной нервной системы, гипоальбуминемией.

При ранних ПТЛПЗ (первый год после ТГСК) ЭБВ обнаруживается более чем в 90 % В-клеток. С течением времени, после года от момента ТГСК, пропорция выявляемости ЭБВ постепенно снижается, достигая в среднем 21–32 % случаев [22]. В последние годы возрастает количество ЭБВ-негативных ПТЛПЗ: с 10 % (90-е годы) до 48 % (2008–2013 гг.) [23].

Таблица 1. Кумулятивная встречаемость вторичных злокачественных заболеваний после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) (адаптировано из [3])

Table 1. Cumulative incidence of secondary malignant diseases after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (adapted from [3])

Заболевание Disease	Кумулятивная встречаемость Cumulative incidence
Солидные опухоли Solid tumors	1,2–1,6 % к 5 годам после ТГСК, 2,2–6,1 % к 10 годам, 3,8–14,9 % спустя 15 лет 1.2–1.6 % – 5 years after HSCT, 2.2–6.1 % – 10 years after HSCT, 3.8–14.9 % – 15 years after HSCT
Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание Post-transplant lymphoproliferative disease	0,6–1,4 % (75 % в течение первого года) после аллогенной ТГСК. Редко после аутологичной ТГСК 0.6–1.4 % after allogeneic HSCT (75 % within the first year). Rarely after autologous HSCT
Миелодиспластический синдром/лейкозы Myelodysplastic syndrome/leukemia	5–15 % после аутологичной ТГСК. Редко после аллогенной ТГСК 5–15 % after autologous HSCT. Rarely after allogeneic HSCT

Тем не менее рекомендуется оценивать наличие ЭБВ в каждом образце биоптатов (используется метод *in situ* гибридизации), так как ЭБВ-статус определяет терапевтические подходы (например, ЭБВ-позитивность позволяет использовать антитела к CD20 и ЭБВ-специфичные донорские лимфоциты). ИГХ-исследование на белки вируса может помочь с определением ЭБВ в латентном состоянии или на стадии лизиса (экспрессия белка ZEBRA – BamHI-Z-кодированный активатор репликации ЭБВ).

В 2001 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала классификацию ПТЛПЗ, которая применяется и в настоящее время (в 2008 г. была дополнена гистологическими критериями). Согласно этой классификации среди ПТЛПЗ выделяют: 1) ранние нарушения, такие как реактивная лимфоплазматическая гиперплазия и синдром, подобный инфекционному мононуклеозу, 2) полиморфное ПТЛПЗ, 3) мономорфное ПТЛПЗ и 4) ПТЛПЗ, подобное лимфоме Ходжкина (табл. 2) [24].

В ряде случаев полиморфные ПТЛПЗ трудно дифференцировать от нарушений, подобных инфекционному мононуклеозу или лимфоме Ходжкина [25]. Обычно клеточный инфильтрат патологического материала состоит из лимфоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток. Трансформированные В-бласты, из которых развиваются эти клетки, экспрессируют CD20 и CD30 и не имеют экспрессии CD15. Мономорфные ПТЛПЗ отвечают гистологическим критериям лимфомы, преимущественно В-фенотипа (сре-

ди лимфом наиболее часто встречаются В-клеточная, диффузная крупноклеточная и плазмобластная), но описаны и Т-клеточные варианты (как гепатолиенальная Т-клеточная лимфома), и комбинированные виды лимфом. Самым трудным для диагностики является последний вариант, так как данный вид ПТЛПЗ очень сложно отличить от классической лимфомы Ходжкина, а это разные нозологические единицы, требующие неодинаковых методов терапии.

Случаи ПТЛПЗ, подобного лимфоме Ходжкина, встречаются очень редко, хотя и описаны [26–28]. Встречаемость данного состояния составляет 1,8–3,4 % от ПТЛПЗ у детей [29]. Наличие вариаций гистологической картины и клинических проявлений до сих пор вызывает споры, является ли эта патология формой лимфомы Ходжкина либо В-клеточным ПТЛПЗ. При анализе каждого случая желательно использовать данные иммунофенотипирования, ЭБВ-статуса, клональности и оценивать клинический ответ на проводимую терапию. Описана также уникальная эволюция из подобного лимфоме Ходжкина ПТЛПЗ в истинную лимфому Ходжкина.

Чтобы провести дифференциальную диагностику, используют следующие критерии. Плеоморфные В-клетки или опухолевые клетки при ПТЛПЗ экспрессируют на своей поверхности CD20 и/или CD79a, а также CD45 и CD30, но обычно негативны в отношении CD15 и в них также меньше митозов. Кроме того, и эти опухолевые клетки, и окружающие лимфоциты позитивны в отношении ранней рибонуклеиновой

Таблица 2. Классификация посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛПЗ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (адаптировано из [24])

Table 2. Classification of post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) World health organization (adapted from [24])

Вид Nosology	Клональность Clonality	Характеристики Characteristics
Ранние нарушения: а) реактивная лимфоплазматическая гиперплазия, б) нарушения, подобные инфекционному мононуклеозу Early disorders: а) Reactive lymphoplasmocytic hyperplasia б) Disorders similar to infectious mononucleosis	Поликлональные Polyclonal	Обычно регрессируют спонтанно или после редукции иммуносупрессии Usually regresses spontaneously or after reduction of immunosuppression
Полиморфные ПТЛПЗ Polymorphic PTLD	В большинстве поликлональные In most polyclonal	Вариабельный ответ на редукцию иммуносупрессии Variable response to the reduction of immunosuppression
Мономорфные ПТЛПЗ Monomorphic PTLD	Моноклональные Monoclonal	Должны быть классифицированы согласно классификации неходжкинских лимфом ВОЗ 2008 г. Should be classified according to the WHO-classification of NHL, 2008 year
Лимфома Ходжкина и ПТЛПЗ, подобное лимфоме Ходжкина Hodgkin Lymphoma and Hodgkin-like PTLD	Моноклональные Monoclonal	Похожи на лимфому Ходжкина Similar to Hodgkin's lymphoma

кислоты ЭБВ (EBER1). При лимфоме Ходжкина в клеточном субстрате из плазмочитов, эозинофилов и гистиоцитов должны обязательно присутствовать клетки Ходжкина и Рид–Штернберга. Эти клетки показывают высокую экспрессию CD30 и CD15 (при этом отсутствует экспрессия CD20 и очень слабо выражена экспрессия CD45 и PAX5 [30]), и только эти опухолевые клетки позитивны в отношении EBER1. Определение паттерна белков ЭБВ служит подспорьем. В отличие от классической лимфомы Ходжкина, где ЭБВ ограничен присутствием в развитых клетках Ходжкина и Рид–Штернберга и имеет промежуточную латентность – II тип латентности ЭБВ (опухолевые клетки EBER1 и LMP1 позитивны, EBNA2 негативны), в ПТЛПЗ, подобных лимфоме Ходжкина, ЭБВ может быть обнаружен в широком спектре В-клеток, при этом заболеванию характерен III тип латентности (опухолевые клетки EBER1, LMP1 и EBNA2 позитивны) [31]. Также необходима корреляция с клинической картиной: например, при лимфоме Ходжкина, в отличие от ПТЛПЗ, практически не поражаются лимфоидные ткани, ассоциированные со слизистыми оболочками. В случае ПТЛПЗ, подобного лимфоме Ходжкина, презентация более агрессивна, а прогноз в большинстве случаев неблагоприятный [28, 31, 32]. Таким образом, иммунофенотипически и биологически это два совершенно разных процесса лимфопрлиферации, поэтому требуются и различные подходы в терапии.

Четыре категории ПТЛПЗ бывает трудно разделить вследствие возможного «перекреста» презентации, а иногда в разных частях тела может протекать патологический процесс с различной гистологией. Поэтому, если по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) обнаруживают поражение более обширное, чем предполагалось, следует выполнять новую биопсию подозрительных участков.

Для стадирования ПТЛПЗ рекомендуется применять принцип стадирования неходжкинских лимфом с предварительным проведением компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, брюшной полости и малого таза и определением уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.

Основным способом мониторинга заболевания до его клинических проявлений выступает регулярное количественное определение ЭБВ методом ПЦР в сыворотке крови, но это не заменяет необходимости проведения биопсии для адекватной диагностики.

«Золотым стандартом» для оценки степени поражения и ответа на лечение является ПЭТ: F-FDG (fluorine-18⁰2-флюоро-2-deoxyglucose) PET/CT – (флюорин-18⁰2-флюоро-2-дезоксиглюкоза) ПЭТ/КТ. Доказана исключительная важность проведения ПЭТ для определения срока окончания терапии, особенно для пациентов с частичным ответом на лечение [33].

Рекомендации по лечению ПТЛПЗ были созданы на основе классификации ВОЗ [24]. Первый тип, или ранние поликлональные нарушения, такие как ре-

активная лимфоплазмочитарная гиперплазия или синдромы, подобные инфекционному мононуклеозу, имеют склонность к самоограничению и обычно не требуют вмешательства, хотя и при этом типе ПТЛПЗ рекомендуется редукция иммуносупрессивной терапии. Второй тип поликлональных нарушений обычно требует редукции иммуносупрессии, но ответ варьируется. Третий тип, или лимфома, подвергается лечению в случае редукции иммуносупрессии и применения химиотерапии. Четвертый тип нуждается в агрессивном подходе в лечении.

С целью предупреждения развития ПТЛПЗ у пациентов группы высокого риска (Т-клеточная деплеция, ЭБВ-серопозитивный донор и ЭБВ-серонегативный реципиент, ожидаемая РТПХ) наиболее эффективным является удаление В-клеток из трансплантата с помощью CD19-деплеции или же применения анти-CD20-моноклональных антител (ритуксимаба). В дальнейшем регулярно используют мониторинг уровня ЭБВ в крови методом ПЦР до момента достижения иммунорекогнитуции. При нарастании виремии допустимо проведение превентивной терапии ритуксимабом. При доказанном ПТЛПЗ лечение необходимо начинать быстро, оно должно соответствовать типу и гистологической картине заболевания [25]. Основные виды терапии ПТЛПЗ включают в себя редукцию иммуносупрессивной терапии, применение моноклональных антител (ритуксимаб), инфузии донорских лимфоцитов (предпочтительно ЭБВ-специфичные цитотоксические лимфоциты), блокирование цитокинов (например, использование антител к интерлейкину-6), высоких доз иммуноглобулинов, а также полихимиотерапию, реже лучевую терапию и оперативное лечение.

Мономорфные виды ПТЛПЗ часто протекают агрессивно, в их лечении применяют протоколы терапии неходжкинских лимфом. Подобное лимфоме Ходжкина ПТЛПЗ также отличается высокой злокачественностью и быстротой течения, в лечении необходима комбинация ритуксимаба и полихимиотерапии с клеточной терапией ЭБВ-специфичными цитотоксическими Т-лимфоцитами. В противоположность данному заболеванию вторичная лимфома Ходжкина имеет более благоприятный прогноз и подвергается лечению согласно классическим схемам.

В литературе описаны единичные случаи развития подобного лимфоме Ходжкина ПТЛПЗ, или вторичной лимфомы Ходжкина, после аллогенной ТГСК. В нашем центре выявлен один пациент с данным редким осложнением.

Клинический случай

Пациент В. заболел острым миелобластным лейкозом (М0-вариант, рефрактерное течение) в возрасте 14 лет, получал терапию по локальному протоколу с включением стандартных препаратов по месту жительства. В связи с высоким риском рецидива в 15 лет мальчику была проведена аллогенная трансплантация костного мозга от бра-

та (HLA-совместимость — 10/10, совместимы по группе крови A (II) Rh+, анти-СМV-IgG- и анти-ЭБВ-IgG-положительные донор и реципиент) в отделении трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва). Режим кондиционирования включал в себя бусульфан 16 мг/кг, флударабин 150 мг/м², мельфалан 140 мг/м² (указаны суммарные дозы). Клеточность трансплантата составила: NC — $3,8 \times 10^8$ /кг, CD34 — 7×10^6 /кг. Профилактика РТПХ проводилась только циклоспорином А в дозе 1 мг/кг в связи с высоким риском развития рецидива. Приживление трансплантата зарегистрировано на +15 день. Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием мукозита III степени, циклоспорин- и стероид-ассоциированной артериальной гипертензией, энтеритом легкой степени, синдромом гипокоагуляции, синдромом приживления. Отмечалось также течение острой РТПХ II стадии с поражением кожи и печени. Получал терапию кортикостероидами в дозе 2 мг/кг/сут, циклоспорином с конверсией на такролимус. Ответ был достигнут, кортикостероиды постепенно отменены. Прием такролимуса прекращен через 3 мес от момента ТГСК. Длительно наблюдалась цитопения, требовавшая заместительных трансфузий, стимуляции гранулоцитопоза. Через 4 мес от момента ТГСК гемопоэз восстановился, сохранялся глубокий иммунодефицит. Через 5 мес от момента ТГСК и 1,5 мес от отмены такролимуса у пациента появилась пятнистая сыпь на коже конечностей, туловища, с незначительным кожным зудом. В анализах отмечены эозинофилия до 52 %, 10-кратный рост трансаминаз. Исследование крови методом ПЦР на вирусы гепатитов В, С, D, G, цитомегаловирус, герпес 6-го типа, ЭБВ дало негативный результат. Предполагается течение острой РТПХ с поражением кожных покровов и печени. Возобновлен прием такролимуса, на фоне которого отмечено быстрое снижение трансаминаз, полное исчезновение кожной сыпи, параллельно в гемограмме снижение эозинофилии с последующей нормализацией уровня эозинофилов, восстановление уровня тромбоцитов. В дальнейшем РТПХ не возобновлялась, выявляли только лейкоплакии на слизистых полости рта, такролимус был отменен через 5 мес. Мальчика беспокоили боли в ногах, после инфузии бисфосфонатов и использования миокальцика боли постепенно прошли.

При контрольных обследованиях состояние оставалось стабильным, сохранялся длительно вторичный Т-клеточный иммунодефицит с низким уровнем заболеваемости инфекциями.

Пациент выполнил график вакцинации. Из отдаленных эффектов наблюдались: вторичный полиневропатический синдром, вторичный селективный дефицит Т-хелперов (!), в гормональном статусе — повышение уровня фолликулостимулирующего гормона.

Через 2,5 года от момента ТГСК у юноши выявлены деструктивные изменения латеральных мыщелков дистальных метаэпифизов бедренной кости. В Австрии (Вена) проведено 2 поэтапных оперативных вмешатель-

ства по поводу асептических некрозов мыщелков дистальных метаэпифизов бедренных костей с 2 сторон.

В дальнейшем пациент какое-то время не проходил контрольные обследования. Через 6 лет от момента проведения аллогенной ТГСК юноша отметил появление геморрагических высыпаний на коже нижних конечностей, обратился к гематологу по месту жительства. При обследовании выявлена тромбоцитопения до 3×10^9 /л, направлен в ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы». В миелограмме выявлено отсутствие мегакариоцитов без другой патологии (ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). При цитогенетическом исследовании костного мозга (ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ННПЦ ДГОИ) получен нормальный мужской кариотип, при исследовании методом FISH (fluorescence in situ hybridization) делеции 17p, перестроек гена MLL (c-human mpl-gene — гена рецептора к тромбопоэтину) не обнаружено. Состояние расценено как иммунная тромбоцитопения. На протяжении 4 дней осуществлена пульс-терапия дексаметазоном в дозе 40 мг/сут, что не привело к росту тромбоцитов. Далее пациенту проводили терапию высокими дозами иммуноглобулинов с незначительным клиническим эффектом. Параллельно получено заключение результатов трепанобиопсии: умеренно гипоклеточный костный мозг, мегакариоциты в увеличенном количестве, в субкортикальных костномозговых полостях среди разрастания фиброзной ткани определяется рыхлый пролиферат из мелких лимфоидных клеток с примесью плазмоцитов, гистиоцитов, эозинофильных гранулоцитов, макрофагов, среди которого определяются крупные лимфоидные клетки с морфологией клеток Ходжклина, Березовского—Штернберга, интерстициально рассеяны мелкие лимфоидные и зрелые плазматические клетки — разрозненно и по 4–5 клеток. Таким образом, морфологическая картина в наибольшей степени характеризовала поражение костного мозга при лимфоме Ходжклина. Диагноз лимфомы Ходжклина был также подтвержден на основании гистологического исследования биоптата лимфатического узла (ННПЦ ДГОИ). Структура лимфатического узла нарушена, отмечается замещение лимфоидной ткани полиморфноклеточным инфильтратом (рис. 1), среди которого отчетливо видны классические клетки Рид—Штернберга и Ходжклина (рис. 2 и 3). При ИГХ-исследовании выявлено, что опухолевые клетки экспрессируют CD30 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like реакция), CD15 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like реакция), PAX5 (слабая ядерная экспрессия по сравнению с В-клетками (CD20⁺) реактивного микроокружения). Опухолевые клетки негативны при реакции с CD20⁻. Среди реактивного микроокружения присутствуют мелкие лимфоидные Т⁺ (CD3⁺) и В⁻ (CD20⁻) клетки. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют лимфоме Ходжклина, вариант — нодулярный склероз, NS I типа, CD20⁻. При изучении ЭБВ-статуса в биоптате (к сожалению, уже после окон-



Рис. 1. Обзорный снимок лимфатического узла: утрата топографического строения лимфоидной ткани, замещение полиморфноклеточным инфильтратом; окраска гематоксилин-эозином; $\times 40$

Fig. 1. Review the lymph node: the loss of lymphoid tissue topographical structure, substitution by polymorphic cell infiltrate; hematoxylin-eosin stain; $\times 40$

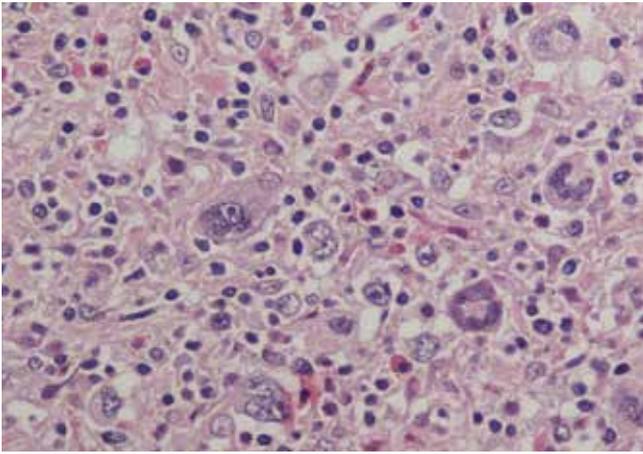


Рис. 2. Типичные и атипичные клетки Рид–Штернберга и Ходжкина в полиморфноклеточном инфильтрате. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 400$

Fig. 2. Typical and atypical Reed–Sternberg and Hodgkin cells in a polymorphic cell infiltrate; hematoxylin-eosin stain; $\times 400$

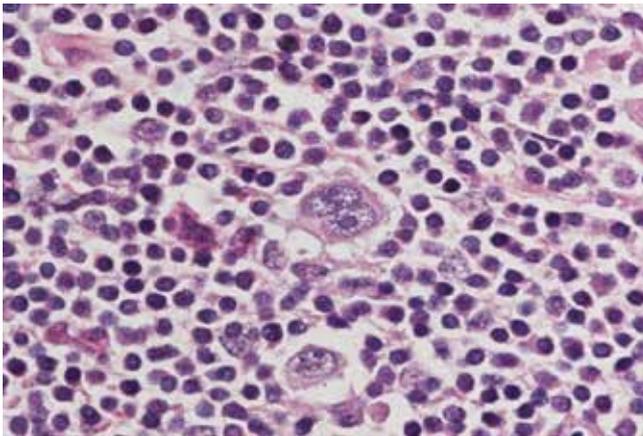


Рис. 3. Типичная клетка Рид–Штернберга, окраска гематоксилин-эозином; $\times 600$

Fig. 3. A typical Reed–Sternberg cell; hematoxylin-eosin stain; $\times 600$

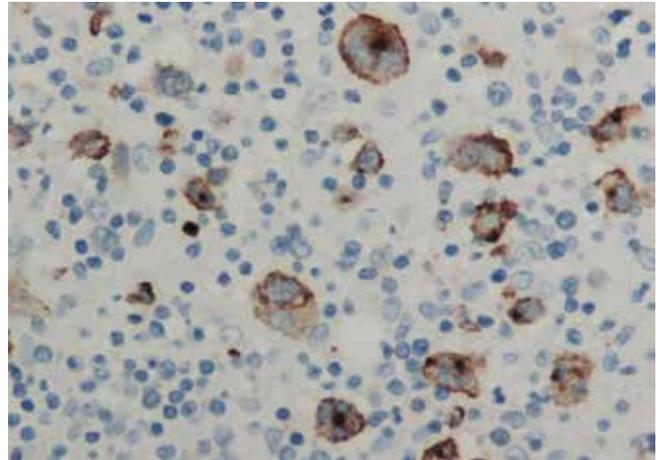


Рис. 4. Экспрессия LMP1 на клетках Ходжкина и Рид–Штернберга. Иммуногистохимическая реакция; $\times 400$

Fig. 4. LMP1 expression on Hodgkin and Reed–Sternberg cells. Immunohistochemical reaction; $\times 400$

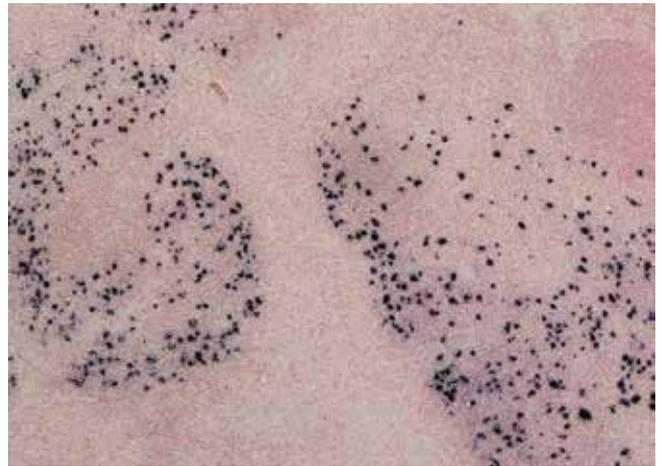


Рис. 5. Экспрессия EBV1 на опухолевых клетках, гибридизация in situ. Зонд CONFIRM EBV1 (Ventana); $\times 100$

Fig. 5. EBV1 expression on tumor cells, hybridization in situ. Probe CONFIRM EBV1 (Ventana); $\times 100$

чания терапии) в отделении патологической анатомии ННПЦ ДГОИ выявлена экспрессия белка LMP1 (латентный мембранный протеин) на клетках Рид–Штернберга (рис. 4), присутствие в патологических клетках белка EBV1 (рис. 5 и 6), отсутствие белка ZEBRA, получены данные о промежуточной латентности вируса (II тип) в клетках Березовского–Штернберга, отсутствии его в окружающих клетках.

На основании данных обследований (биопсии надключичного ЛУ, ИГХ, УЗИ брюшной полости, периферических ЛУ, КТ органов грудной клетки, брюшной полости, ПЭТ) поставлен диагноз: «Лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз, NS I типа с умеренно выраженной эозинофильной инфильтрацией с поражением медиастинальных лимфатических узлов, забрюшинных и подвздошных лимфатических узлов, селезенки, грудины и позвонков. IVB стадия». Больной был отнесен к неблагоприятной прогностической группе по классификации

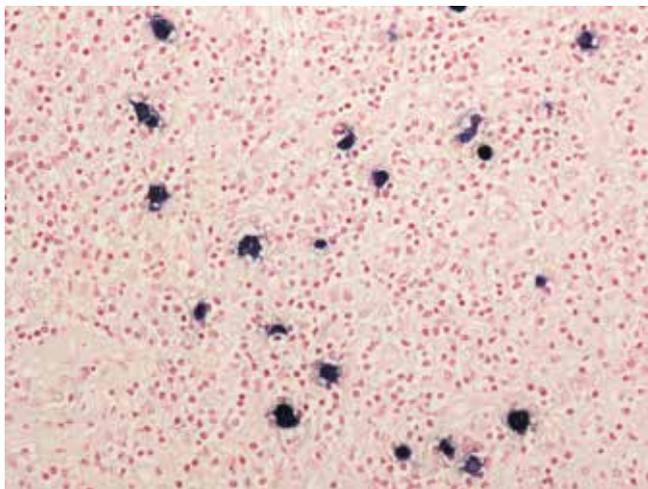


Рис. 6. Экспрессия EBER1 на опухолевых клетках, гибридизация *in situ*. Зонд CONFIRM EBER (Ventana); $\times 200$
Fig. 6. EBER1 expression on tumor cells, hybridization *in situ*. Probe CONFIRM EBER (Ventana); $\times 200$

германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (стадия IVB, неблагоприятные прогностические факторы: В-симптомы + поражение более 3 зон лимфатических узлов, костей), показано проведение терапии для пациентов с неблагоприятным прогнозом – ВЕАСОРР-14. Получил 8 курсов химиотерапии по схеме ВЕАСОРР-14. Первый курс осложнился развитием гнойного подчелюстного лимфаденита, в целом лечение переносил удовлетворительно, но возникло усугубление токсической сенсорной полинейропатии.

После полученных 6 курсов ВЕАСОРР-14 ПЭТ-исследование данных о метаболической активности лимфопролиферативной ткани не выявило. Таким образом, у пациента достигнута полная метаболическая ремиссия.

В дальнейшем юноша наблюдался у гематолога по месту жительства. В настоящее время, спустя 1,5 года после окончания терапии лимфомы Ходжкина, состояние удовлетворительное, беспокоят проявления нейропатии нижних конечностей; ведет активный образ жизни, состоит в гражданском браке.

Обсуждение

Данный клинический случай позволяет провести сложную дифференциальную диагностику между ПТЛПЗ, подобным лимфоме Ходжкина, и настоящей лимфомой Ходжкина. Это имеет большое значение в плане как терапии, так и прогноза жизни пациента. Как мы

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

видим, заболевание развилось спустя 6 лет от момента ТГСК на фоне вторичного селективного дефицита Т-лимфоцитов-хелперов ($CD4^+$). Манифестация данной лимфоидной неоплазии носила неординарный характер, не было первичного очага поражения, процесс проявил себя уже на IV стадии при поражении костного мозга. У юноши не отмечалось поражения лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками. Не было также зарегистрировано ЭБВ-виремии на момент заболевания. По данным ИГХ-исследования биоптата лимфатического узла опухолевые клетки экспрессируют CD30 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like реакция), CD15 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like реакция), PAX5 (слабая ядерная экспрессия по сравнению с В-клетками ($CD20^+$) реактивного микроокружения). Опухолевые клетки негативны при реакции с $CD20^-$. Среди реактивного микроокружения присутствуют мелкие лимфоидные Т- ($CD3^+$) и В- ($CD20^+$) клетки. При определении ЭБВ в биоптате результат характерен для истинной лимфомы Ходжкина, ЭБВ с промежуточным типом латентности обнаружен только в опухолевых клетках. Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип соответствовали лимфоме Ходжкина (вариант нодулярный склероз, NS I типа, $CD20^-$). Не было выявлено признаков, типичных для ПТЛПЗ 4-го вида (трансформация из В-бластов, которые экспрессируют CD20 и CD30 и не имеют экспрессии CD15). Принадлежность данного процесса к лимфоме Ходжкина можно также определить косвенно по клиническому течению заболевания, переносимости и эффективности проводимой терапии (небольшое количество побочных эффектов, своевременный ПЭТ-ответ).

Заключение

Данное клиническое описание иллюстрирует широкое многообразие и вариабельную клиническую презентацию злокачественных заболеваний после аллогенных ТГСК. Очевидной представляется необходимость проведения тщательного мониторинга пациентов после ТГСК, в том числе и на поздних сроках, так как данные осложнения не ограничены во времени. При диагностике процесса крайне важно всестороннее исследование патологического субстрата с использованием комплекса методов – иммуногистохимии, молекулярной диагностики, современных способов визуализации – с целью постановки точного диагноза и формирования четкой стратегии лечения со своевременной и адекватной оценкой ответа на проводимую терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Deeg H.J., Socie G. Malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: many questions, some answers. *Blood* 1998;91:1833–44. PMID: 9490664.
2. Inamoto Y., Shah N.N., Savani B.N. et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1013–23.

- DOI: 10.1038/bmt.2015.63.
PMID: 25822223.
3. Majhail N.S. Old and new cancers after hematopoietic-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;142–9.
DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.142.
PMID: 19074072.
 4. Penn I., Hammon W., Brettschneider L. et al. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant Proc* 1969;1:106–12. PMID: 4944206.
 5. Cockfield S.M. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001;3(2):70–8. PMID: 1139597247.
 6. Baker K.S., DeFor T.E., Burns L.J. et al. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003;21(7):1352–8. Erratum in: *J Clin Oncol* 2003;21(16):3181. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.108. PMID: 12663726.
 7. Orazi A., Hromas R.A., Neiman R.S. et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in bone marrow transplant recipients are aggressive diseases with a high incidence of adverse histologic and immunobiologic features. *Am J Clin Pathol* 1997;107: 419–29. PMID: 9124210.
 8. Hoover R.N. Lymphoma risks in populations with altered immunity — a search for mechanism. *Cancer Res* 1992;52:5477s. PMID: 1394157.
 9. Cohen J.I. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:137–60. PMID: 1848644.
 10. Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1998;338:1413–21. DOI: 10.1056/NEJM199805143382003. PMID: 9580648.
 11. Nalesnik M.A., Makowka L., Starzl T.E. The diagnosis and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Curr Probl Surg* 1988;25:367–72. PMID: 3063441.
 12. Leblond V., Davi F., Charlotte F. et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998;16(6):2052–9. PMID: 9626203.
 13. Gong J.Z., Bayerl M.G., Sandhaus L.M. et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder after umbilical cord blood transplantation in children. *Am J Surg Pathol* 2006;30(3):328–36. DOI: 10.1097/01.pas.0000188030.63706.e7. PMID: 16538052.
 14. Brunstein C.G., Weisdorf D.J., DeFor T. et al. Marked increased risk of Epstein-Barr virus-related complications with the addition of antithymocyte globulin to a nonmyeloablative conditioning prior to unrelated umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2006;108(8):2874–80. DOI: 10.1182/blood-2006-03-011791. PMID: 16804113.
 15. Snyder M.J., Stenzel T.T., Buckley P.J. et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Am J Surg Pathol* 2004;28(6):794–800. PMID: 151666725.
 16. Bollard C.M., Rooney C.M., Heslop H.E. T-cell therapy in the treatment of post-transplant lymphoproliferative disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(9):510–29. Epub 2012 Jul 17. Review. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.111. PMID: 22801669.
 17. Rowlings P.A., Curtis R.E., Passweg J.R. et al. Increased incidence of Hodgkin's disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3122–7. PMID: 10506608.
 18. Grulich A.E., Van Leeuwen M.T., Falster M.O. et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9581):59–67. Review. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2. PMID: 17617273.
 19. Gottschalk S., Rooney C.M., Heslop H.E. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Med.*, 2005;56:29–44. DOI: 10.1146/annurev.med.56.082103.104727. PMID: 15660500.
 20. Loren A.W., Porter D.L., Stadtmauer E.A. et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a review. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(3):145–55. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703806. PMID: 12621474.
 21. Dierickx D., Tousseyn T., Sagaert X. et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2013;54(11):2433–40. DOI: 10.3109/10428194.2013.780655. PMID: 23442063.
 22. Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disorders after transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl.10):59–65. DOI: 10.1111/j.1600-6135.2004.00728.x. PMID: 15504214.
 23. Luskin M.R., Heil D.S., Tan K.S. et al. The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant* 2015;15(10):2665–73. DOI: 10.1111/ajt.13324. PMID: 25988622.
 24. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H. et al. Pathology and genetics of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. In: *World Health Organization Classification of Tumours*, vol. 3. Lyon, France: IARC Press, 2001. P. 264–9.
 25. Dierickx D., Tousseyn T., Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood* 2015;126(20):2274–83. DOI: 10.1182/blood-2015-05-615872. PMID: 26384356.
 26. Semakula B., Rittenbach J.V., Wang J. Hodgkin lymphoma-like posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(4):558–60. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[558:HL-PLD]2.0.CO;2. PMID: 16594752.
 27. Pitman S.D., Huang Q., Zuppan C.W. et al. Hodgkin lymphoma-like posttransplant lymphoproliferative disorder (HL-like PTLD) simulates monomorphic B-cell PTLD both clinically and pathologically. *Am J Surg Pathol* 2006;30(4):470–6. PMID: 16625093.
 28. Rohr J.C., Wagner H.J., Lauten M. et al. Differentiation of EBV-induced post-transplant Hodgkin lymphoma from Hodgkin-like post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant* 2008;12(4):426–31. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2007.00816.x. PMID: 18466428.
 29. Ranganathan S., Webber S., Ahuja S. et al. Hodgkin-like posttransplant lymphoproliferative disorder in children: does it differ from posttransplant Hodgkin lymphoma? *Pediatr Dev Pathol* 2004;7(4):348–60. DOI: 10.1007/s10024-003-1115-0. PMID: 14564542.
 30. Tsao L., Hsi E.D. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(8):1209–18. DOI: 10.1043/1543-2165(2007)131[1209:TC-SOPL]2.0.CO;2. PMID: 17683183.
 31. Krishnamurthy S., Hassan A., Frater J.L. et al. Pathologic and clinical features of Hodgkin lymphoma-like posttransplant lymphoproliferative disease. *Int J Surg Pathol* 2010;18(4):278–85. Erratum in: *Int J Surg Pathol* 2010;18(5):444. DOI: 10.1177/1066896909338597. PMID: 19578050.
 32. Pitman S.D., Huang Q., Zuppan C.W. et al. Hodgkin lymphoma-like posttransplant lymphoproliferative disorder (HL-like PTLD) simulates monomorphic B-cell PTLD both clinically and pathologically. *Am J Surg Pathol* 2006;30(4):470–6. PMID: 16625093.
 33. Takehana C.S., Twist C.J., Mosci C. et al. (18)F-FDG PET/CT in the management of patients with post-transplant lymphoproliferative disorder. *Nucl Med Commun* 2014;35(3):276–81. DOI: 10.1097/MNM.000000000000050. PMID: 24296883.