

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-199-205>



Плазмобластная лимфома гипофиза у пациента с вирусом иммунодефицита человека: краткий обзор литературы и описание клинического наблюдения

Д. В. Мартынов¹, Т. Т. Валиев¹⁻³, А. А. Оджарова¹, Ю. Е. Рябухина⁴, П. А. Зейналова^{2, 4}, С. Н. Михайлова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Денис Владимирович Мартынов martynovmed@yandex.ru

Плазмобластная лимфома – редкое, агрессивное В-клеточное злокачественное новообразование с низкими показателями отдаленной выживаемости. Чаще всего встречается у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), но также регистрируются случаи, связанные с трансплантацией солидных органов, реже – у иммунокомпетентных пациентов. Заболевание чаще встречается у пациентов мужского пола (75 %) в возрасте от 8 до 62 лет (медиана возраста 50 лет). Очаг опухолевого поражения обычно локализуется в полости рта. К редким локализациям плазмобластной лимфомы относятся плевра, яички, молочные железы, легкие, кожа. В качестве казуистических зон поражения можно отметить центральную нервную систему.

В статье описан клинический случай плазмобластной лимфомы у ребенка с ВИЧ-инфекцией с редкой локализацией в хиазмально-селлярной области. Течение заболевания осложнилось вторичным гипокортицизмом и гипотиреозом, дефицитом соматотропного гормона и несхарным диабетом.

Ключевые слова: плазмобластная лимфома, вирус иммунодефицита человека, диагностика

Для цитирования: Мартынов Д. В., Валиев Т. Т., Оджарова А. А. и др. Плазмобластная лимфома гипофиза у пациента с вирусом иммунодефицита человека: краткий обзор литературы и описание клинического наблюдения. Онкогематология 2024;19(3):199–205.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-199-205>

Plasmablastic pituitary lymphoma in a patient with human immunodeficiency virus: brief review of the literature and clinical case report

D. V. Martynov¹, T. T. Valiev¹⁻³, A. A. Odzhарova¹, Yu. E. Ryabukhina⁴, P. A. Zeynalova^{2, 4}, S. N. Mikhailova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Denis Vladimirovich Martynov martynovmed@yandex.ru

Plasmablastic lymphoma is a rare, aggressive B-cell malignancy with poor long-term survival. Plasmablastic lymphoma occurs most commonly in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), but cases associated with solid organ transplantation have also been reported, less commonly plasmablastic lymphoma registers in immunocompetent patients. The disease is more common in male patients (75 %) aged from 8 to 62 years (median age 50 years), and most often the tumor lesions are localized in the oral cavity. Rare localizations of plasmablastic lymphoma include pleura, testicles, mammary glands, lungs, and skin. As casuistic areas of lesions, the central nervous system can be noted.

The article describes a clinical case of HIV-positive pediatric patient with rare plasmoblastic lymphoma of chiasmossellar zone. The disease was complicated with secondary hypocorticism and hypothyreosis, a deficiency of somatotrophic hormone and diabetes insipidus.

Keywords: plasmoblastic lymphoma, human immunodeficiency virus, diagnosis

For citation: Martynov D.V., Valiev T.T., Odzharova A.A. et al. Plasmablastic pituitary lymphoma in a patient with human immunodeficiency virus: brief review of the literature and clinical case report. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):199–205. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-199-205>

Введение

Плазмобластная лимфома (ПБЛ) впервые была описана в 1997 г. Н.Ж. Delecluse и соавт. у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1]. Позже случаи ПБЛ были отмечены после трансплантации органов, а также у пациентов с первичными иммунодефицитами, реже – у иммунокомпетентных пациентов [2].

Клетки ПБЛ характеризуются признаками иммунобластов с иммунологическими маркерами плазмочитарной дифференцировки, включая CD38, CD138, MUM1, Blimp1, XBP1 и MYC, с вариабельной экспрессией CD45, CD79a, EMA и CD30. Хотя обычно ПБЛ не экспрессирует маркеры В-клеток (CD20 и PAX5), CD20 может быть слабоположительным примерно в 10 % случаев [3, 4]. Постулированным нормальным клеточным аналогом опухолевого субстрата ПБЛ считается плазмобласт – крупная активированная В-клетка, которая подверглась соматической гипермутации и рекомбинации с переключением классов иммуноглобулинов и находится в процессе дифференцировки в плазматическую клетку [5].

Биологические основы лимфомагенеза при ПБЛ еще полностью не изучены. Современные данные свидетельствуют о тесной связи ПБЛ с иммунодефицитными состояниями [1, 6–8]. В рамках этого положения отмечена более частая регистрация случаев ПБЛ у ВИЧ-положительных пациентов и при других состояниях, сопровождающихся иммунодефицитом (первичные и развившиеся после трансплантации органов) [2, 9, 10].

При детальном анализе случаев ПБЛ среди иммунокомпетентных пациентов в значительном проценте обнаруживаются относительные признаки иммуносупрессии: аутоиммунные состояния, хронические заболевания, наличие в анамнезе злокачественных новообразований или возраст старше 60 лет, что ассоциировано с иммуносенесценцией (постепенное подавление иммунной реактивности из-за снижения количества наивных Т-лимфоцитов, накопления Т-клеток памяти и функциональных изменений В-клеток). В литературе представлены данные о 4 случаях, когда ПБЛ развилась на фоне местного воспаления. Только 5 % случаев ПБЛ, по данным Европейской ассоциации по изучению лимфом Lysa Group, развивались вне иммуносупрессии. ПБЛ может возникать у ВИЧ-поло-

жительных пациентов без выраженного иммуносупрессивного состояния. Так, более 50 % случаев ПБЛ у лиц с ВИЧ в этом исследовании были диагностированы на фоне приема комбинированной антиретровирусной терапии и с уровнем CD4 >200 клеток/мкл. Распространенность ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных случаев ПБЛ четко не определена и составляет 44 %, по данным некоторых научных обзоров, 63 % в реестре случаев National Cancer Data Base или 41 % в когорте Lysa Group [11, 12].

Высокий процент случаев ПБЛ связан с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Обнаружение малых РНК ВЭБ было описано у 80 % ВИЧ-положительных пациентов и примерно у 50 % ВИЧ-отрицательных. Это свидетельствует о важной роли ВЭБ в патогенезе ПБЛ [10–13]. Однако в представленных в литературе исследованиях приводятся и ВЭБ-отрицательные случаи ПБЛ. Следовательно, не всегда ВИЧ или ВЭБ индуцируют дополнительные паттерны экспрессии онкогенов при ПБЛ [14].

Помимо ассоциации ПБЛ с иммуносупрессией и ВЭБ, в ряде работ обнаружены генетические изменения, затрагивающие онкоген MYC, которые приводят к гиперэкспрессии белка MYC. Наиболее частыми изменениями являются транслокации MYC с генами иммуноглобулинов (в ~50 % случаев), а также амплификация MYC [15, 16]. Более того, гиперэкспрессия MYC может быть обнаружена с помощью иммуногистохимического исследования в значительной части случаев, что свидетельствует о центральной роли MYC в патогенезе ПБЛ [9, 17]. Также мутации в гене *PRDM1*, который кодирует белок Blimp1, были недавно описаны в 8 из 16 проанализированных случаев ПБЛ. Эти мутации в *PRDM1* могут изменять регуляцию различных мишеней, включая MYC, при лимфомах [18]. В одном из исследований было обнаружено, что потеря экспрессии белка Blimp1 связана с гиперэкспрессией MYC и снижением экспрессии молекул опухолевого супрессора p53 при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме ABC-типа [19].

Плазмобластная лимфома чаще встречается у мужчин (75 %). Средний возраст при постановке диагноза составляет около 50 лет, у ВИЧ-положительных пациентов он ниже – 40 лет, тогда как у пациентов без ВИЧ средний возраст превышает 50 лет. Это подтверждает концепцию о том, что возрастное старение может

играть существенную роль в отношении доли ВИЧ-отрицательных случаев ПБЛ. Наиболее частая локализация опухоли — экстранодальные органы головы и шеи (полость рта), желудочно-кишечный тракт, печень. Характерно вовлечение в опухолевый процесс костного мозга. Из других экстранодальных зон нередко поражаются челюсти, плевра, яички, молочные железы, легкие, кожа. Периферические лимфатические узлы поражаются при ПБЛ в половине всех случаев. Большинство пациентов имеют поздние стадии (III или IV) с частым вовлечением костного мозга и наличием В-симптомов (40 % пациентов). Однако отмечены различия в клинической картине больных с разным иммунологическим статусом. У ВИЧ-отрицательных пациентов локализация ПБЛ более разнообразна, чем у ВИЧ-положительных, а поражение костного мозга и В-симптомы встречаются реже. Вовлечение лимфатических узлов при постановке диагноза происходит редко, тогда как, по данным ряда авторов, оно описано в 30 % случаев ПБЛ после трансплантации органов [1, 6, 7, 9–11, 20–23].

Поскольку ПБЛ — редкая опухоль с крайне неблагоприятным прогнозом, до настоящего времени не существует единого стандарта терапии. Согласно рекомендациям NCCN (Национальная всеобщая онкологическая сеть), режим СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) не является схемой выбора. Неудачи лечения диктуют необходимость интенсификации терапии. В клинической практике нашли применение такие режимы, как ЕРОСН (этопозид, винкристин, доксорубин, циклофосфамид, преднизолон), CODOX-M/IVAC (чередование курсов CODOX-M (циклофосфамид, винкристин, доксорубин, высокие дозы (3000 мг/м²) метотрексата) и IVAC (ифосфамид, этопозид, высокие дозы (2000 мг/м²) цитарабина), hурег-CVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубин и дексаметазон чередуются с метотрексатом и цитарабином в высоких дозах) [5]. Традиционно педиатрические режимы блоковой терапии высокоагрессивных лимфоидных опухолей были адаптированы для лечения взрослых больных (протокол mNHL-BFM-90) [24].

Однако результаты применения и более интенсивных режимов противоопухолевой терапии пока остаются неудовлетворительными. Локальная лучевая терапия проводится в сочетании с химиотерапией. Тем не менее опыт использования облучения лимитирован малой выборкой больных. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в 1-й ремиссии может улучшить результаты лечения больных ПБЛ [3]. В исследовании, включившем 9 больных ПБЛ без сопутствующей ВИЧ-инфекции, при выполнении ауто-ТГСК 5-летняя общая выживаемость составила 60 %. Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) больным ПБЛ, инфицированным ВИЧ, показало ограниченную эффективность. С учетом

плазмобластной дифференцировки опухолевых клеток предприняты попытки лечения ПБЛ препаратами, используемыми при множественной миеломе. В небольших сериях наблюдений показана эффективность ингибитора протеасом бортезомиба в монорежиме или в комбинации с химиотерапией [25].

Имеются сообщения о достижении временного противоопухолевого эффекта при рецидивах ПБЛ после применения иммуномодулирующего агента леналидомида. Данный препарат широко используется для лечения пациентов с множественной миеломой. В настоящее время имеются единичные сообщения о достижении кратковременного противоопухолевого эффекта при использовании леналидомида в монорежиме у пациентов с рефрактерной ПБЛ. Аналогично в 2 случаях описано достижение ремиссии ПБЛ при использовании леналидомида в сочетании с СНОР и леналидомида с циклофосфамидом и дексаметазоном [3].

Группа авторов описала вариабельную экспрессию CD30 при ПБЛ, составляющую в среднем около 30 % случаев. В публикациях есть описания применения брентуксимаба ведотина при рецидивах ПБЛ, но, несмотря на существование разнообразных лечебных подходов, результаты противоопухолевой терапии ПБЛ остаются неудовлетворительными [5].

Прогноз у пациентов с ПБЛ, как правило, неблагоприятный: медиана общей выживаемости составляет 6–19 мес, а четких различий между ВИЧ-положительными и ВИЧ-отрицательными пациентами нет [2, 6, 10–18, 20–23]. При анализе медианы выживаемости ВИЧ-положительных пациентов с ПБЛ было показано, что она составляет 10 мес, а при ВИЧ-отрицательном статусе — 11 мес. У пациентов с ПБЛ, развившейся после трансплантации органов, данный показатель составил 7 мес [2]. Несмотря на то что ВИЧ-статус, по-видимому, не определяет различий в прогнозе и выживаемости пациентов, некоторые исследователи отмечают, что у ВИЧ-положительных пациентов может быть лучший исход по сравнению с ВИЧ-отрицательными [11, 23]. Эта лучшая выживаемость может быть частично объяснена терапией CAR-T-клетками (chimeric antigen receptor of T cells) и более молодым возрастом ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными больными, включенными в исследование [12].

Прогностическое влияние ВЭБ-статуса варьирует в зависимости от исследований и подгрупп пациентов. Некоторые авторы не обнаружили прогностических различий у ВЭБ-положительных пациентов, в то время как другие исследователи предполагают, что у ВЭБ-положительных пациентов прогноз может быть лучше, чем у ВЭБ-отрицательных [2, 23, 26].

Клинический случай

У пациента Р., 11 лет, с установленным бессимптомным инфекционным статусом, вызванным ВИЧ

(на фоне антиретровирусной терапии ламивудином), отмечались периодическая головная боль и общая слабость. После присоединения полидипсии и полиурии до 2,5 л/сут пациент был обследован в эндокринологическом центре. В течение года получал консервативное лечение.

Результаты контрольного обследования уровня гормонов в крови представлены в табл. 1. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружено объемное образование хиазмально-селлярной области размером 17 × 22 × 30 мм. Установлен предварительный диагноз: опухоль хиазмально-селлярной области. Рекомендовано оперативное лечение. Течение заболевания сопровождали вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, дефицит соматотропного гормона, несахарный диабет.

Через месяц после обследования пациенту была проведена резекция новообразования, гистологически верифицирована герминома. При пересмотре гистологических препаратов диагноз изменен на ПБЛ. При иммуногисто-

химическом исследовании отмечались экспрессия CD45, CD79a, CD20, выраженная диффузная реакция MUM и фокальная BCL6. При проведении гибридизации *in situ* обнаружена экспрессия EBER в клетках опухоли, что свидетельствовало о наличии в ядрах ДНК ВЭБ.

При последующих магнитно-резонансных томографиях головного мозга установлен продолженный рост злокачественного новообразования. В течение 10 месяцев родители пациента за медицинской помощью не обращались, пациент лечения не получал.

При обращении в НИИ детской онкологии и гематологии (НИИ ДОУГ) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина состояние пациента средней степени тяжести. Пациент предъявлял жалобы на слабость, головные боли, тошноту. Температура тела при осмотре 36,5 °С. Носовое дыхание не затруднено. При аускультации в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. SpO₂ 98–99 %. Визуально область сердца не изменена. При аускультации тоны сердца ясные, ритм правильный. Мочеиспускание безболезненное, самостоятельное. Цвет мочи не изменен. Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Живот правильной формы, не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Глазодвигательных нарушений нет. Чувствительность не нарушена. Лицо симметрично в покое и при мимике. Слух не нарушен. Глотание, фонация и подвижность мягкого неба не нарушены. Объем активных движений во всех конечностях в норме. При проведении пробы Ромберга устойчив.

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) получены данные о наличии опухолевой ткани с гиперметаболической активностью ¹⁸F-ФДГ в образовании, расположенном в супраселлярной области (рис. 1, 2).

С учетом возрастающих рисков осложнений рекомендована госпитализация в максимально ранние сроки для проведения полихимиотерапии.

Таблица 1. Инициальные лабораторные данные пациента Р. при обследовании в эндокринологическом центре

Table 1. Initial laboratory data of patient R. during examination at the endocrinology center

Показатель Parameter	Значение Value	Референсное значение Reference value
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл Thyroid stimulating hormone, mIU/mL	3,98	0,58–3,59
Тироксин свободный (Т4), пмоль/л Free thyroxine (FT4), pmol/L	6,70	9–19,05
Кортизол, мкг/дл Cortisol, µg/dL	2,1	2,30–26,40
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, µIU/mL	1,20	3–20



Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой больного Р.: определяется опухолевое образование хиазмально-селлярной области с гиперметаболической активностью
Fig. 1. Positron emission tomography combined with computed tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose of patient R.: tumor mass of the chiasmoseellar zone with hypermetabolic activity is determined



Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография по методу проекций максимальной интенсивности всего тела: помимо очага в супраселлярной области (см. рис. 1), в других исследованных отделах без опухолевых очагов; реактивные изменения в верхних шейных и правом подмышечном лимфатических узлах

Fig. 2. Positron emission tomography using the whole body maximum intensity projection method: except for tumour in suprasellar region (Fig. 1) in other sides no tumour lesions; reactive changes in the upper cervical and right axillary lymph nodes

Несмотря на полученные рекомендации, родители пациента им не последовали. Больной получал лечение по месту жительства, где было проведено 6 курсов непрограммной полихимиотерапии, включавшей винкристин 1 мг, циклофосфамид 200 мг, доксорубицин 25 мг, метотрексат 1000 мг, эндолумбально — метотрексат 10 мг и цитарабин 20 мг. В ходе проведения химиотерапевтического этапа лечения инструментальный контроль размера опухолевого образования не выполнялся, его метаболический статус не оценивался. После завершения 6 курсов химиотерапии проведена лучевая терапия на головной мозг: разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 36 Гр. После лучевой терапии пациенту был выполнен 7-й курс полихимиотерапии (винкристин 1,5 мг, циклофосфамид 1000 мг, доксорубицин 50 мг, метотрексат 1000 мг).

Через 1 мес после завершения терапии по месту жительства родители пациента обратились в НИИ ДООиГ, где по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ констатировано прогрессирование заболевания. От предложенной госпитализации родители пациента отказались.

Обсуждение

Плазмобластная лимфома является редким и агрессивным морфоиммунологическим вариантом В-клеточных лимфом. По данным Всемирной организации здравоохранения, ПБЛ наиболее часто встречается при ВИЧ-инфекции, но значительная доля случаев приходится и на пациентов после трансплантации органов, а также на иммунокомпетентных больных. ПБЛ ассоциируется с ВЭБ, и более чем в 50 % случаев отмечена транслокация или амплификация гена *MYC*. Для по-

становки правильного диагноза решающее значение имеют осведомленность об этом заболевании, а также иммуногистохимическое исследование и корреляция с клиническими данными. Применяемая в настоящее время химиотерапия не дает хороших результатов, однако возможны длительные ремиссии. Многообещающими являются клинические исследования новых иммунотерапевтических средств и других препаратов, направленных на гены, участвующие в активации сигнального пути NF-κB, некоторые из которых уже проводятся с участием детей.

В зарубежной литературе ПБЛ была описана у 21 ребенка (из них 18 (85 %) мальчиков), средний возраст на момент обращения составил 10 лет. ВИЧ-положительными были 18 пациентов, ВИЧ-отрицательными — 3. Более 80 % детей имели позднюю стадию ПБЛ. Наиболее частой локализацией опухоли была полость рта (33 %).

Представленный в настоящей работе клинический случай ПБЛ гипопиза у ВИЧ-инфицированного ребенка является уникальным, поскольку ни в зарубежной, ни в отечественной литературе мы не встретили подобных описаний. К сожалению, непрограммная химиотерапия, проведенная больному по месту жительства, оказалась неэффективной. При лечении больного в НИИ ДООиГ была бы проведена блоковая программа по протоколу В-NHL-VFM-95 (доза метотрексата 5000 мг/м²) с включением бортезомиба на фоне комбинированной антиретровирусной терапии и сопроводительной терапии.

В отечественной литературе М.В. Фирсова и соавт. представили случай ПБЛ у больного 19 лет с ВИЧ-отрицательным статусом. У пациента выявлена редкая локализация ПБЛ — первичное поражение костного мозга. В данном наблюдении с эффектом реализована программа интенсивного многокомпонентного лекарственного воздействия на опухоль с включением таргетных препаратов (бортезомиб, даратумумаб), а также с последовательной ауто- и алло-ТГСК [5].

В ряде клиник у пациентов с ПБЛ по-прежнему используется СНОР-подобная схема, которая в настоящее время признается недостаточно эффективной терапией 1-й линии. Исследования по улучшению прогноза у пациентов с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции должны быть направлены на повышение эффективности именно 1-й линии терапии. По данным ранее опубликованных исследований, интенсивные режимы химиотерапии, контроль ВИЧ-инфекции, а также включение в первичное лечение бортезомиба параллельно с проводимой комбинированной антиретровирусной терапией могут улучшать прогноз ПБЛ. Консолидация 1-й ремиссии с помощью высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК может быть обоснованной рекомендацией при наличии чувствительности к противоопухолевому воздействию и удовлетворительном соматическом статусе пациента.

Эффективность терапии 2-й линии при ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции прогнозируемо значительно

ниже: общий ответ не достигает 40 %, а выживаемость в течение 1-го года составляет чуть более 30 %. Однако появление новых методов иммунотерапии (ниволумаб), их комбинаций с химиотерапией, иммуноконъюгатов (брентуксимаб ведотин) позволяет рассчитывать на больший успех, чем раньше. Возможно, эффективность иммунотерапии связана с экспрессией белка программируемой клеточной гибели (PD-1) и его лиганда (PD-L1) на опухолевых клетках и клетках микроокружения. В настоящее время до конца неясно влияние уровня экспрессии этих маркеров на эффективность иммунотерапии.

Единственным методом с потенциалом излечения, как и для многих других злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной тканей, является алло-ТГСК. Использование новых лекарственных средств во 2-й и последующих линиях терапии выглядит как перспективный способ подготовки к алло-ТГСК, так называемая мост-терапия. С учетом совершенствования технологии алло-ТГСК, накопленного опыта применения трансплантации у пациентов с другими неходжкинскими лимфомами, а также опыта прове-

дения алло-ТГСК у пациентов с ВИЧ-инфекцией можно полагать, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является перспективным методом лечения пациентов с ПБЛ на фоне ВИЧ-инфекции. В случае рецидива или прогрессирования ПБЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов после 1-й линии терапии следует рассматривать проведение алло-ТГСК с использованием новых лекарственных средств в качестве «мост-терапии».

Заключение

Плазмобластная лимфома является редкой и крайне агрессивной опухолью. Безусловно, требуются новые подходы к лечению этого заболевания. Интенсивная полихимиотерапия в сочетании с таргетными препаратами, а также проведение высокодозных методов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток не обеспечивают длительный противоопухолевый эффект. Вероятно, изучение патобиологических механизмов, лежащих в основе патогенеза ПБЛ, будет способствовать лучшему пониманию биологии опухоли и персонализированному подбору противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Delecluse H.J., Anagnostopoulos I., Dallenbach F. et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89(4):1413–20.
- Morscio J., Dierickx D., Nijs J. et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38(7):875–86. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000234
- Lopez A., Abrisqueta P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. *Blood Lymphat Cancer* 2018;8:63–70. DOI: 10.2147/BLCTT.S142814
- Montes-Moreno S., Gonzalez-Medina A.R., Rodriguez-Pinilla S.M. et al. Aggressive large B-cell lymphoma with plasma cell differentiation: immunohistochemical characterization of plasmablastic lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma with partial plasmablastic phenotype. *Haematologica* 2010;95(8):1342–9. DOI: 10.3324/haematol.2009.016113
- Фирсова М.В., Соловьев М.В., Ковригина А.М. и др. Плазмобластная лимфома с первичным поражением костного мозга у пациента с ВИЧ-отрицательным статусом: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. *Клиническая онкогематология* 2022;15(4):356–64. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-356-364
- Firsova M.V., Solov'ev M.V., Kovrigina A.M. et al. Plasmablastic lymphoma with primary impairment of bone marrow in a HIV-negative patient: a literature review and a case report. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2022;15(4):356–64. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-4-356-364
- Dong H.Y., Scadden D.T., de Leval L. et al. Plasmablastic lymphoma in HIV-positive patients: an aggressive Epstein–Barr virus-associated extramedullary plasmacytic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2005;29(12):1633–41. DOI: 10.1097/01.pas.0000173023.02724.1f
- Song M.K., Chung J.S., Shin H.J. et al. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol* 2012;91(5):697–703. DOI: 10.1007/s00277-011-1357-2
- Teruya-Feldstein J., Chiao E., Filippa D.A. et al. CD20-negative large-cell lymphoma with plasmablastic features: a clinically heterogeneous spectrum in both HIV-positive and -negative patients. *Ann Oncol* 2004;15(11):1673–9. DOI: 10.1093/annonc/mdh399
- Loghavi S., Alayed K., Aladily T.N. et al. Stage, age, and EBV status impact outcomes of plasmablastic lymphoma patients: a clinicopathologic analysis of 61 patients. *J Hematol Oncol* 2015;8:65. DOI: 10.1186/s13045-015-0163-z
- Castillo J.J., Bibas M., Miranda R.N. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood* 2015;125(15):2323–30. DOI: 10.1182/blood-2014-10-567479
- Tchernonog E., Faurie P., Coppo P. et al. Clinical characteristics and prognostic factors of plasmablastic lymphoma patients: analysis of 135 patients from the LYSA group. *Ann Oncol* 2017;28(4):843–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw684
- Qunaj L., Castillo J.J., Olszewski A.J. Survival of patients with CD20-negative variants of large B-cell lymphoma: an analysis of the National Cancer Data Base. *Leuk Lymphoma* 2018;59(6):1375–83. DOI: 10.1080/10428194.2017.1387912
- Castillo J.J., Furman M., Beltrán B.E. et al. Human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Cancer* 2012;118(21):5270–7. DOI: 10.1002/cncr.27551
- Chapman J., Gentles A.J., Sujoy V. et al. Gene expression analysis of plasmablastic lymphoma identifies downregulation of B-cell receptor signaling and additional unique transcriptional programs. *Leukemia* 2015;29(11):2270–3. DOI: 10.1038/leu.2015.109
- Válera A., Balagué O., Colomo L. et al. IG/MYC rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2010;34(11):1686–94. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f3e29f
- Bogusz A.M., Seegmiller A.C., Garcia R. et al. Plasmablastic lymphomas with MYC/IgH rearrangement: report of three cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2009;132(4):597–605. DOI: 10.1309/AJCPFUR1BK0UODTS

17. Valera A., Colomo L., Martínez A. et al. ALK-positive large B-cell lymphomas express a terminal B-cell differentiation program and activated STAT3 but lack MYC rearrangements. *Mod Pathol* 2013;26(10):1329–37. DOI: 10.1038/modpathol.2013.73
18. Montes-Moreno S., Martínez-Magunacelaya N., Zecchini-Barrese T. et al. Plasmablastic lymphoma phenotype is determined by genetic alterations in MYC and PRDM1. *Mod Pathol* 2017;30(1):85–94. DOI: 10.1038/modpathol.2016.162
19. Xia Y., Xu-Monette Z.Y., Tzankov A. et al. Loss of PRDM1/BLIMP-1 function contributes to poor prognosis of activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2017;31(3):625–36. DOI: 10.1038/leu.2016.243
20. Colomo L., Loong F., Rives S. et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol* 2004;28(6):736–47. DOI: 10.1097/01.pas.0000126781.87158.e3
21. Harmon C.M., Smith L.B. Plasmablastic lymphoma: a review of clinicopathologic features and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(10):1074–8. DOI: 10.5858/arpa.2016-0232-RA
22. Marini C., Baldaia H., Trigo F. et al. Transformation of a previously diagnosed diffuse large B-cell lymphoma to plasmablastic lymphoma. *Am J Hematol* 2016;91(8):E324. DOI: 10.1002/ajh.24375
23. Castillo J.J., Winer E.S., Stachurski D. et al. Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010;51(11):2047–53. DOI: 10.3109/10428194.2010.516040
24. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых БПЛ-М-04: промежуточные результаты. *Гематология и трансфузиология* 2006;51(6):3–11. Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al. New short high-intensity treatment protocol for adult Burkitt-like lymphoma BPL-M-04: interim results. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2006;51(6):3–11. (In Russ.)
25. Castillo J.J., Guerrero-García T., Baldini F. et al. Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184(4):679–82. DOI: 10.1111/bjh.15156
26. Schommers P., Wyen C., Hentrich M. et al. Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma: results from the German AIDS-related lymphoma cohort study. *AIDS* 2013;27(5):842–5. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835e069d

Вклад авторов

Д.В. Мартынов: сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме;

Т.Т. Валиев, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, С.Н. Михайлова: разработка концепции и дизайна исследования, анализ научного материала, научное и литературное редактирование статьи;

А.А. Оджарова: подготовка и предоставление результатов инструментальных методов исследования, дополнение текста статьи.

Authors' contributions

D.V. Martynov: data collection, analysis of scientific material, review of publications on the article topic, preparation of the reference list, article writing, summary writing;

T.T. Valiev, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, S.N. Mikhailova: concept and design development, analysis of scientific material, scientific and literary editing;

A.A. Odzharova: preparation and presentation of the instrumental methods results, supplement of the article text.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Мартынов / D.V. Martynov: <https://orcid.org/0000-0003-0814-4941>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

А.А. Оджарова / A.A. Odzharova: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

С.Н. Михайлова / S.N. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.