

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 27.12.2021  
Принята к печати 17.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-94-102

# Лечение неклассифицируемой В-клеточной лимфомы с промежуточными признаками диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина (лимфома серой зоны) у детей и молодых взрослых. Описание серии случаев

Е.В. Волчков<sup>1</sup>, М.А. Сенченко<sup>1</sup>, Д.С. Абрамов<sup>1</sup>, Э.Р. Биячиев<sup>2</sup>, О.Н. Прудникова<sup>3</sup>, Д.М. Коновалов<sup>1</sup>, Н.В. Мякова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

<sup>3</sup>БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск

## Контактная информация:

Волчков Егор Васильевич,  
врач-гематолог отделения  
онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: volchcov.egor@yandex.ru

В-клеточная лимфома неклассифицируемая (ВКЛН), занимающая промежуточное положение между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДКБКЛ) и классической лимфомой Ходжкина (ЛХ), – редкое злокачественное заболевание, развивающееся из зрелых В-клеток. Впервые данное заболевание выделено в отдельную нозологию в 2008 г. Наиболее часто встречается в возрастной группе от 20 до 40 лет и довольно редко у детей. В настоящий момент не существует четких критериев постановки диагноза и стандартов терапии для таких пациентов. По литературным данным, возможно использование терапевтических схем, применяемых для лечения как агрессивных В-клеточных лимфом, так и ЛХ. Также возможно применение анти-CD20-/CD30-направленной терапии, учитывая экспрессию опухолевыми клетками данных маркеров. В настоящей статье мы приводим клинко-морфологическую характеристику больных с диагнозом ВКЛН с промежуточными признаками ДКБКЛ и классической ЛХ, установленным в нашем Центре, в том числе у 4 пациентов с дебютом заболевания в детском возрасте. Пациенты и/или их законные представители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома серой зоны, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, классическая лимфома Ходжкина, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома

Волчков Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 94–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-94-102

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.12.2021

Accepted 17.01.2022

## Treatment of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma (gray zone lymphoma) in children and young adults: a case series

E.V. Volchkov<sup>1</sup>, M.A. Senchenko<sup>1</sup>, D.S. Abramov<sup>1</sup>, E.R. Biyachuev<sup>2</sup>, O.N. Prudnikova<sup>3</sup>, D.M. Kononov<sup>1</sup>, N.V. Myakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>S.P. Botkin City Clinical Hospital of Moscow Department of Health, Moscow

<sup>3</sup>Clinical Oncological Dispensary, Omsk

## Correspondence:

Egor V. Volchkov,  
a hematologist at the Department  
of Oncohematology, Dmitry Rogachev  
National Medical Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology  
and Immunology of Ministry  
of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
117997, Moscow, Russia  
E-mail: volchcov.egor@yandex.ru

B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and classical Hodgkin's lymphoma (cHL) is a rare malignant disease that develops from mature B cells. This disease was first recognized as a distinct entity in 2008. It is most common in the 20 to 40 age group and rare in children. Currently, there are no clear criteria for diagnosis and standard therapy for such patients. According to the literature, it is possible to use treatment regimens applied for both aggressive B-cell lymphomas and Hodgkin's lymphoma. The addition of anti-CD20/CD30 targeted agent to standard therapy may be effective, given the expression of these markers by tumor cells. In this article, we present the clinical and morphological characteristics of patients with unclassifiable B-cell lymphoma with features intermediate between DLBCL and cHL, diagnosed at our center, including 4 patients at the onset of the disease in childhood. Patients and/or their legal representatives have consented to the use of information, including photographs, in scientific research and publications.

**Key words:** mediastinal gray zone lymphoma, gray zone lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, classical Hodgkin's lymphoma, primary mediastinal large B cell lymphoma

Volchkov E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 94–102.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-94-102

Согласно последней редакции классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), В-клеточную лимфому неклассифицируемую (ВКЛН) с промежуточными признаками диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДКБКЛ) и классической лимфомы Ходжкина (кЛХ) определяют как В-линейную лимфому с клиническими, морфологическими и иммунофенотипическими чертами, сходными как с кЛХ, так и с ДКБКЛ, в первую очередь с первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ПМКБКЛ). Наряду с официальным названием может быть также использовано более короткое – медиастинальная лимфома серой зоны (МЛСЗ) или просто лимфома серой зоны (ЛСЗ) в случае отсутствия поражения средостения. Также в литературе может встречаться устаревшее название – Ходжкин-подобная анапластическая крупноклеточная лимфома [1]. МЛСЗ чаще встречается в возрасте от 20 до 40 лет [2, 3] и относительно редко наблюдается у детей [4].

Диагноз ставится на основании морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований, при которых одновременно отмечаются признаки как кЛХ, так и ПМКБКЛ/ДКБКЛ [1, 5, 6]. Несмотря на то, что на сегодняшний день четких критериев для постановки диагноза МЛСЗ не существует, характерным признаком является несоответствие между морфологией и иммунофенотипом. При выявлении морфологических признаков кЛХ иммунофенотип в большей степени соответствует ПМКБКЛ/ДКБКЛ: отмечается выраженная гомогенная экспрессия пан-В-клеточных маркеров (CD20, CD79a), которая не уступает по интенсивности мелким реактивным В-лимфоцитам, яркая экспрессия PAX-5 и других факторов транскрипции, таких как BOB-1, OCT-2, одновременная экспрессия которых некоторыми авторами считается нехарактерной для кЛХ (кЛХ-подобный вариант) [7, 8]. При выявлении морфологической картины ДКБКЛ/ПМКБКЛ иммунофенотип соответствует кЛХ: отмечается слабая переменная экспрессия CD20, CD79a или ее полное отсутствие, слабая экспрессия PAX-5, при этом экспрессия BOB-1, OCT-2 может сохраняться (ПМКБКЛ/ДКБКЛ-подобный вариант). Также к МЛСЗ относят случаи, когда в пределах одного биоптата или материала, взятого из разных лимфатических узлов (ЛУ) и/или средостения, отмечается одновременный рост опухолевого субстрата с морфологическими признаками как кЛХ, так и ПМКБКЛ/ДКБКЛ с присущим им иммунофенотипом (композитный вариант). Случаи, когда при первичной биопсии выявляются признаки кЛХ, а при повторной биопсии, например, при развитии рецидива, происходит смена морфологической картины и иммунофенотипа,

которые соответствуют критериям ПМКБКЛ/ДКБКЛ, и наоборот, также относят к группе ЛСЗ (секвенциальный вариант). Для всех вариантов характерна экспрессия CD30 разной степени выраженности: от тотальной, яркой экспрессии всеми опухолевыми клетками, что чаще встречается при кЛХ-подобном варианте, до более переменной экспрессии, определяющейся на части клеток опухолевого субстрата, – ПМКБКЛ/ДКБКЛ-подобный вариант. Переменная экспрессия CD15 встречается с разной частотой, в исследовании R. Bledsoe и соавт. она была выявлена в 31% случаев и не имела прогностического значения [9].

Таким образом, МЛСЗ подразделяют на 4 варианта. В нашем исследовании было выявлено 3 из 4 описанных вариантов: кЛХ-подобный, ДКБКЛ-подобный и секвенциальный варианты.

В настоящий момент не существует четких рекомендаций по лечению таких пациентов, однако, учитывая промежуточное положение между кЛХ и ПМКБКЛ, в качестве терапии применяются как Ходжкин-подобные схемы лечения, например ABVD (доксорубин, блеомицин, винкристин, дакарбазин) или BEACOPP (блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон) [6], так и СНОР-подобные режимы, традиционно используемые при ДКБКЛ [5, 6, 10]. Так как опухолевые клетки в большинстве случаев экспрессируют CD20 и CD30, оправдано использование моноклональных антител в сочетании с химиотерапией [11]. Прогноз при МЛСЗ/ЛСЗ, по мнению разных авторов, различается, однако имеется тенденция к высокой частоте рецидивов/рефрактерного течения заболевания [5, 6], при которых требуется проведение агрессивной химиотерапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [12]. Что касается лечения МЛСЗ/ЛСЗ у детей и подростков, то в литературе имеются лишь единичные сообщения, в которых авторы описывают применение взрослых схем терапии у таких пациентов [13, 14]. В настоящей статье мы представляем клинко-морфологические особенности 11 пациентов с МЛСЗ/ЛСЗ, в том числе у 4 детей и подростков, диагноз которым был установлен в референс-центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Пациенты и/или их законные представители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях, а также подписали добровольное информированное согласие.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Пациенты

С 2014 г. по настоящее время диагноз МЛСЗ/ЛСЗ был установлен 11 пациентам (5 мужчин и 6

женщин). Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 24,5 (от 0 до 52) года. Общие данные по 5 пациентам с доступными клиническими характеристиками представлены в *таблице 1*. Иммунофенотипическая характеристика представлена в *таблице 2*.

### Методы

Всего в регистре референс-центра НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева имелось 11 подтвержденных

случаев МЛСЗ. Диагноз выставлялся согласно рекомендациям классификации ВОЗ 2016 г. Клиническая информация была доступна лишь для 5 пациентов. Представленные клинические данные включают демографию, информацию о заболевании (иммуногистохимия, области поражения, уровень лактатдегидрогеназы до начала лечения) и результаты терапии (проведенное лечение и его исходы). По остальным пациентам представлены данные иммуногистохимии.

**Таблица 1**  
Клиническая и лабораторная характеристика пациентов

Table 1  
Clinical and laboratory characteristics of patients

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Sex	В-симптомы B-symptoms	Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/L	Поражение средостения The involvement of mediastinum	Другие области поражения Other sites	Стадия Stage
1	15	Женский Female	Да Yes	220	Да Yes	ЛУ: шеи, надключичные, подмышечные; перикард, селезенка, нижняя полая вена, костный мозг Lymph node: neck, supraclavicular, axillary; pericardium, spleen, bone marrow	IV
2	19	Женский Female	Да Yes	Нет данных No data available	Да Yes	ЛУ: шеи, надключичные, подмышечные Lymph node: neck, supraclavicular, axillary	III
3	3	Мужской Male	Да Yes	416	Да Yes	ЛУ: шеи, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, селезенки Lymph node: neck, abdomen, retroperitoneum, lesser pelvis, spleen	III
4	32	Женский Female	Нет No	Нет данных No data available	Да Yes	—	III
5	0	Мужской Male	Нет No	450	Нет No	Печень, селезенка Liver, spleen	III

**Таблица 2**  
Гистопатология

Table 2  
Histopathology

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст Age	Гистопатология Histopathology	CD20	CD30	CD15	PAX5	CD79A	BOB1/OCT2
1	Женский Female	15 лет 15 years	Последовательный Sequential	+/-	+/-	+/-	+	+/-	—
			кЛХ cHL	+	+/-	+/-	+	+	Н/д N/a
2	Женский Female	19 лет 19 years	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant	+	+	—	+	—	Н/д N/a
3	Мужской Male	3 года 3 years	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant	+/-	+	+	+	+	Н/д N/a
4	Женский Female	32 года 32 years	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant	+	+/-	+/-	+	+	—
5	Мужской Male	10 месяцев 10 months	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant	+	+	+/-	+	+	+
6	Женский Female	42 года 42 years	ДКБКЛ-подобный вариант DLBCL-like variant	-/+	+/-	+/-	+	+/-	+
7	Мужской Male	52 года 52 years	ДКБКЛ-подобный вариант DLBCL-like variant	+/-	+/-	+/-	+	+/-	Н/д N/a
8	Мужской Male	13 лет 13 years	ДКБКЛ-подобный вариант DLBCL-like variant	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
9	Женский Female	34 года 34 years	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant	+	+/-	+/-	+	+/-	+
10	Женский Female	12 лет 12 years	кЛХ-подобный вариант cHL-like variant	+	+	+	+	+	Н/д N/a
11	Мужской Male	23 года 23 years	ДКБКЛ-подобный вариант DLBCL-like variant	—	—	Н/д N/a	+	+	—

Примечание. Н/д – не доступно, исследование с данным антителом не выполнялось.

Notes. cHL – classical Hodgkin's lymphoma; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; n/a – not available, no study with this antibody was performed.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинический случай №1

Девочка, 15 лет, обратилась к врачу по поводу опухолевидного образования в области шеи справа, слабости, потливости, фебрилитета. В результате обследования выявлены многочисленные очаги поражения в средостении, селезенке и костном мозге. При гистологическом исследовании ЛУ выявлены типичные клетки Ходжкина и Рид–Штернберга. Неопластические клетки определялись среди воспалительного микроокружения, представленного мелкими лимфоцитами, гистиоцитами, эозинофилами. Строма исследуемого ЛУ была с признаками склероза, фокально просматривалось типичное нодулярное строение. При ИГХ-исследовании отмечались слабая экспрессия CD30 и PAX-5 на большей части клеток, гранулярная экспрессия CD15 на единичных клетках, фокальная экспрессия CD20, CD79a и негативная реакция к анти-ОСТ2, BOB1. Выставлен диагноз: кЛХ, нодулярный склероз, стадия IVBE. Проведено 6 курсов полихимиотерапии по протоколу DAL-GPON 02, после которых отмечается частичный метаболический ответ с сохранением активности в ЛУ средостения (SUV 9.32, DS4). В результате повторной биопсии выставлен диагноз: ВКЛН с промежуточными признаками кЛХ и ПМКБКЛ. Среди фиброзной соединительной ткани вокруг полей некрозов среди реактивного инфильтрата были выявлены крупные клетки с морфологией клеток Ходжкина и Рид–Штернберга, формирующие сливающиеся пласты, которые при ИГХ-исследовании были позитивными к анти-CD20, CD79a, PAX-5. Также отмечалась вариабельная экспрессия CD30, CD23, BCL6/MUM-1, CD15 и отсутствовала экспрессия EBV. Учитывая экспрессию CD20 на опухолевых клетках, принято решение о проведении 2 блоков R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Метаболической ремиссии достигнуто не было. В дальнейшем проведено 3 курса BV (бендамустин, брентуксимаб ведотин), учитывая экспрессию CD30 на опухолевых клетках. Достигнута метаболическая ремиссия. В качестве консолидации проведена высокодозная полихимиотерапия по схеме SEAM (ломустин, этопозид, цитарабин и мелфалан) с последующей аутологичной ТГСК. Приживление гемопоэза отмечено на 10-й день. Через 1 мес после ТГСК выполнена лучевая терапия (30 Гр) на область поражения. По истечении 3 лет пациентка находится в ремиссии.

### Клинический случай №2

Пациентка впервые обратилась к врачу в возрасте 19 лет по поводу опухолевого образования в шейной области. По результатам исследований был

выставлен диагноз: ДКБКЛ с поражением шейных, надключичных, подмышечных и внутригрудных ЛУ. Начата терапия по протоколу BFM-NHL-95 с последующим облучением средостения. Отмечено первично-резистентное течение. В дальнейшем проведено 6 курсов R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) и 2 курса ритуксимаба в комбинации с бендамустином. Учитывая отсутствие эффекта от проводимой терапии, был выполнен пересмотр гистологического материала в референс-центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При исследовании фрагмента ЛУ с субтотально стертой гистоархитектоникой определялись множественные «географические» некрозы, вокруг которых, а также перисинуоидально и перифолликулярно определялся полиморфноклеточный инфильтрат из крупных клеток с морфологией клеток Ходжкина и Рид–Штернберга и клеток с цитологическими признаками иммунобластов и центробластов. Реактивный инфильтрат представлен мелкими лимфоцитами, большим количеством эозинофилов. При ИГХ-исследовании отмечена экспрессия клетками CD30, CD20, слабо – PAX-5, Fascin, MUM-1, негативная реакция с антителами к BCL6, CD15, CD10, CD79a. Выставлен диагноз: ВКЛН с промежуточными признаками ДКБКЛ и кЛХ. Учитывая экспрессию CD30 на опухолевых клетках проведен блок BV-DHAP-R (брентуксимаб ведотин, дексаметазон, цитозар, цисплатин, ритуксимаб). В дальнейшем в связи с токсичностью проведено 5 курсов BV-R (брентуксимаб ведотин, ритуксимаб), на фоне которых отмечено рефрактерное течение заболевания. Дальнейшая терапия имела исключительно паллиативный характер.

### Клинический случай №3

Диагноз МЛСЗ был установлен у 3-летнего мальчика. В анамнезе фебрилитет и анемия в общем анализе крови. По результатам визуализации установлено поражение селезенки, ЛУ брюшной полости, шеи, средостения и забрюшинного пространства (III стадия). По данным гистологического исследования биоптата подвздошных ЛУ определялось субтотальное стирание их нормальной архитектуры за счет интерстициального и трабекулярного фиброза с инфильтрацией большим количеством мелких лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов, среди которых определялись крупные клетки, напоминающие клетки Ходжкина и единичные элементы с морфологией клеток Рид–Штернберга, а также крупные клетки с цитологическими признаками иммунобластов и центробластов. При ИГХ-исследовании опухолевые крупные клетки экспрессировали CD30, PAX-5, CD15, Fascin, EBER, EBV и CD20 на большей части. Выставлен диагноз: ВКЛН с промежуточными признаками ДКБКЛ и кЛХ.

жуточными признаками ДКБКЛ и кЛХ. Начата терапия по протоколу для кЛХ с добавлением ритуксимаба. Проведено 2 блока ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин) + R (ритуксимаб) с добавлением интратекальной терапии, после которых выявлено остаточное образование в средостении. Дальнейшая терапия заключалась в проведении 3 высокодозных блоков по протоколу B-NHL-2010tab, на фоне которых достигнута полная метаболическая ремиссия по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией. Дальнейшая терапия не проводилась. Пациент оставлен под наблюдением. На протяжении последующих 2 лет ребенок находится в метаболической ремиссии. В статье Г.Б. Сагоян и соавт. представлено более подробное описание данного случая [15].

#### Клинический случай №4

Диагноз МЛСЗ был установлен у 32-летней пациентки по результатам гистологического заключения в референс-центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Для исследования был предоставлен фрагмент ткани ЛУ средостения с тотально стертой гистоархитектоникой при гистологическом исследовании. Определялись многочисленные очаговые некрозы, вокруг которых визуализировалась полиморфноклеточная инфильтрация, представленная крупными клетками с гиперлобулированными ядрами с крупным эозинофильным или несколькими мелкими ядрышками и обильной цитоплазмой. Также фокально отмечалось формирование патологическими клетками мелких скоплений и пластов. Реактивный инфильтрат представлен мелкими лимфоцитами, гистиоцитами и эозинофилами. При ИГХ-исследовании клетки опухоли были представлены CD20-/CD79a-положительными В-лимфоцитами с коэкспрессией CD30, CD15, MUM-1, GLUT-1. Отсутствовала экспрессия CD45, PDL-1, OCT-2, BOB-1. На основании этого был установлен диагноз: ВКЛН с промежуточными признаками ДКБКЛ и кЛХ. Проведена терапия 6 курсами R-ЕРОСН (ритуксимаб, этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин), на фоне которых отмечена прогрессия заболевания. В дальнейшем проведены блоки R-DHAP (ритуксимаб, цитозар, цисплатин, преднизолон) и BV (бендамустин, брентуксимаб ведотин). Отмечена дальнейшая прогрессия заболевания, приведшая к летальному исходу.

#### Клинический случай №5

В возрасте 8 месяцев у мальчика с частыми бактериальными инфекциями был установлен диагноз: тяжелый комбинированный иммунодефицит с гемизиготной мутацией в гене *IL2RG* (с.854+5G>A). После 2 мес сопроводительной терапии выявлено

объемное образование печени. Выполнена биопсия образования. При гистологическом исследовании отмечалось стирание нормальной гистоархитектоники ткани печени. Среди грубоволокнистой стромы просматривались зоны некрозов неправильной формы, вокруг которых располагались крупные преимущественно одноядерные клетки с морфологией клеток Ходжкина, также встречались единичные двуядерные формы (клетки Рид-Штернберга), а также мононуклеарные клетки с морфологическими признаками центробластов и иммунобластов, фокально формирующие пласты. Реактивный инфильтрат был представлен мелкими лимфоцитами, гистиоцитами с примесью большого количества эозинофилов, плазматических клеток. При ИГХ-исследовании атипичные клетки имели иммунофенотип зрелых В-лимфоцитов и были позитивны при реакции с антителами к CD20, CD79a, PAX-5, BOB-1, OCT2 с вариабельной коэкспрессией CD30, CD15, Fascin. Отсутствовала экспрессия EBER. По результатам гистологического исследования установлен диагноз: ВКЛН с промежуточными признаками ДКБКЛ и кЛХ. Выполнено 4 введения ритуксимаба и 3 введения брентуксимаба ведотина в сочетании с курсами глюкокортикостероидов. На этом фоне достигнута ПЭТ-негативная ремиссия. В дальнейшем выполнена гаплоидентичная трансплантация костного мозга с TCR $\alpha\beta$ -/CD19-деплецией. Кондиционирование заключалось в введении флударабина, треосульфана, тиотепы, тимоглобулина. В целях профилактики реакции «трансплантат против хозяина» использовались тоцилизумаб и абатацепт. С профилактической целью проведена терапия CD45RA-донорскими лимфоцитами и внутривенным иммуноглобулином. Посттрансплантационный период протекал без серьезных осложнений с развитием острой реакции «трансплантат против хозяина» кожи I степени, разрешившейся с помощью местной терапии топическими стероидами. По истечении 20 мес после ТГСК пациент находится в ремиссии, трансплантат функционирует.

Суммарные данные по пациентам представлены в таблице 3.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлено ретроспективное описание 5 клинических случаев ЛСЗ у детей и молодых взрослых. Помимо описанных случаев представлена иммунологическая характеристика еще 6 пациентов с ЛСЗ, чей материал находится в архиве патологического референс-центра НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (таблица 2). Заслуживает особого внимания случай вторичной ЛСЗ, развившейся на фоне тяжелого комбинированного



**Таблица 3**  
Лечение, исходы и наблюдение 5 пациентов с МЛСЗ

**Table 3**  
Treatment, outcomes and follow-up of 5 patients with mediastinal gray zone lymphoma (MGZL)

Пациент Patient	Терапия первой линии First-line therapy	Ответ Response	Рецидив, прогрессия Relapse, progression	Терапия второй линии Second-line therapy	Ответ Response	Наблюдение Follow-up
1	DAL-GPON 02 (6 циклов) DAL-GPON 02 (6 courses)	Частичный ответ Partial response	–	R-ICE (2 цикла), BB (3 цикла), аутологичная ТГСК + лучевая терапия (30 Гр) R-ICE (2 courses), BB (3 courses), autologous HSCT + radiation therapy (30 Gy)	Полный ответ Complete response	3 года 3 years
2	BFM-NHL-95 (6 курсов) + лучевая терапия (30 Гр) BFM-NHL-95 (6 courses) + radiation therapy (30 Gy)	Полный ответ Complete response	Рецидив Relapse	R-CHOP (6 курсов), RB (2 курса), BV-DHAP-R (1 курс), BV-R (5 курсов) R-CHOP (6 courses), RB (2 courses), BV-DHAP-R (1 course), BV-R (5 courses)	Нет No	3 месяца 3 months
3	ОЕРА (2 курса), ритуксимаб (2 введения), триплет интратекально (2) OEPA (2 courses), rituximab (2 infusion), triplet intrathecal (2)	Частичный ответ Partial response	–	B-NHL2010mab (3 курса) B-NHL2010mab (3 courses)	Полный ответ Complete response	2 года 2 years
4	R-EPOCH (6 курсов) R-EPOCH (6 courses)	Рефрактерное течение Refractory disease	Прогрессия Progression	R-DHAP (1 курс), BB (1 курс) R-DHAP (1 course), BB (1 course)	Прогрессия Progression	2 месяца 2 months
5	Ритуксимаб (3 введения), брентуксимаб ведотин (2 введения), глюкокортикостероиды Rituximab (3 infusions), brentuximab vedotin (2 infusions), glucocorticosteroids	Полный ответ Complete response	–	Гаплоидентичная ТГСК с TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплецией, CD45RA-DLI Haploidentical HSCT with TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion, CD45RA-DLI	–	1,5 года 1.5 years

**Примечание.** RB – ритуксимаб, бендамустин; DLI – инфузия донорских лимфоцитов.

Notes. R-ICE – rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide; BB – bendamustine, brentuximab vedotin; R-CHOP – rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; RB – rituximab, bendamustine; BV-DHAP-R – brentuximab vedotin, dexamethasone, Ara-C, cisplatin, rituximab; BV-R – brentuximab vedotin, rituximab; OEPA – vincristine, etoposide, prednisolone, doxorubicin; R-EPOCH – rituximab, etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin; DLI – donor lymphocyte infusion; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

иммунодефицита у ребенка 10 месяцев. Представленные пациенты не получали единой программной терапии, однако, учитывая редкость данной патологии в этой возрастной группе, большой интерес представляет изучение клиническо-биологических особенностей ЛСЗ у таких пациентов. Стоит отметить, что у 2 больных данный диагноз был установлен не на этапе первичной диагностики, а в процессе пересмотра в референс-центре после неудачи терапии первой линии. С одной стороны, это можно объяснить редкостью данной патологии при отсутствии четких критериев диагностики, а с другой стороны, это обуславливает необходимость референс-центра в России для постановки диагноза в сложных случаях.

Как уже было сказано, диагноз ЛСЗ устанавливается на основании несоответствия морфологических и ИГХ-характеристик кЛХ и ПМКБКЛ/ДКБКЛ в случаях, когда однозначная категоризация диагноза является затруднительной. В нашем исследовании представлено 6 случаев с кЛХ-подобной морфологией: 4 – с ДКБКЛ/ПМКБКЛ-подобной и 1 – с секвенциальной. При выявлении морфологических признаков кЛХ была отмечена яркая экспрессия CD20/CD79a на всех или большей части (90%) опухолевых клеток, что противоречит диагнозу кЛХ. Ранее, до выделения ЛСЗ как отдельной нозологической формы, в работах были представлены случаи кЛХ с тотальной экспрессией CD20, которые имели агрессивное клиническое течение и неблагоприятный

прогноз по сравнению со случаями с типичным иммунофенотипом [16, 17]. Вероятно, в наши дни описанные в исследованиях случаи с атипичным иммунофенотипом были бы отнесены к ЛСЗ, которая также имеет плохой ответ на терапию и неблагоприятный прогноз.

Постановка диагноза ЛСЗ в случаях с ДКБКЛ/ПМКБКЛ-подобной морфологией была основана на несоответствии диффузного характера роста полиморфноклеточного инфильтрата, представленного клетками с Ходжкин/Рид-Штернберг-подобной морфологией и морфологией центробластов и иммунобластов с выявленным иммунофенотипом: отсутствие или слабая экспрессия CD20 и/или CD79a, наличие экспрессии CD15. Экспрессия CD30 не является редкостью для ПМКБКЛ и ДКБКЛ (в частности, анапластический вариант) и выявляется в 70% и 10% случаев соответственно [18–20], чего не может быть сказано об экспрессии CD15, полное отсутствие которой представлено в работе A. Pileri и соавт. [18], тогда как в работе R. Bledsoe и соавт. [9] была отмечена переменная экспрессия CD15 частью клеток, встречающаяся в 31% случаев при отсутствии неблагоприятного влияния на прогноз.

При выявлении CD20-негативных случаев ДКБКЛ необходимо обязательно исключить другие более редкие агрессивные В-клеточные лимфомы, особенно при наличии экспрессии CD79a: плазмобластная лимфома, лимфома с первичным

выпотом, ALK-позитивная крупноклеточная В-клеточная лимфома, В-крупноклеточная лимфома, происходящая из HHV8-ассоциированной мультицентрической болезни Кастаньяно [21], В-лимфобластная лимфома, а также атипичные варианты множественной миеломы. Часть лимфом из представленного списка ассоциирована с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусом герпеса 8-го типа и вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) [1, 21]. В нашем исследовании был выявлен CD20-негативный случай с ДКБКЛ-подобной морфологией и тотальной экспрессией опухолевыми клетками CD79a/PAX-5 с коэкспрессией CD10 на 80% клеток у мужчины 23 лет с направительным диагнозом: липома грудной клетки (случай №11, таблица 2, рисунки 1, 2). ВИЧ-статус мужчины на момент написания статьи был неизвестен, однако реакции к анти-CD30, CD138, CD38, EBV, ALK, CD15, TdT, EMA, EBER *in situ* были негативными, что позволило исключить другие редко встречающиеся варианты лимфом. В литературе описано

2 случая CD20-негативной ДКБКЛ (CD79a<sup>+</sup>), ассоциированные с ВЭБ, которые авторы не рассматривают в контексте ЛСЗ [21, 22]. Стоит отметить, что в 1 случае пациент имел ВИЧ-позитивный статус, а также коинфекцию ВЭБ с вирусом герпеса 8-го типа [21].

Редко ЛСЗ может быть ассоциирована с ВЭБ, в исследовании М. Pilichowska и соавт. при проведении неиммунофлуоресцентной гибридизации *in situ* с зондом EBER (Epstein–Barr virus-encoded small RNA) был выявлен 1 (4%) позитивный случай из 26 [6]. В нашем исследовании неиммунофлуоресцентная гибридизация *in situ* была проведена в 3 случаях, в 1 из которых (случай №3) был обнаружен позитивный сигнал EBER *in situ*. Также интересным является то, что у ребенка с установленным иммунодефицитом (случай №5) связи с ВЭБ выявлено не было.

Экспрессия OCT2, BOB1, как правило, не связана с вариантом МЛСЗ и отмечается в большей части

#### Рисунок 1

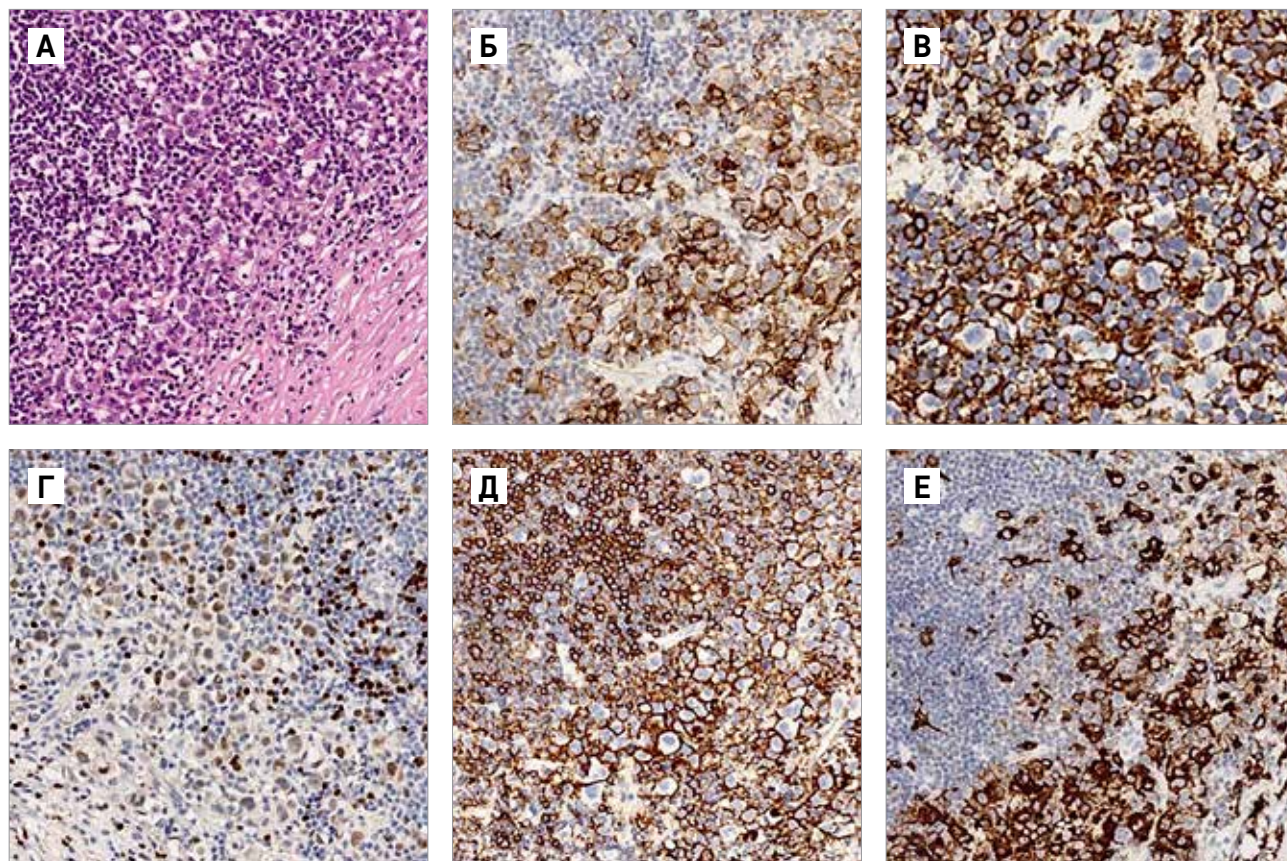
Морфологические и ИГХ-характеристики МЛСЗ, кЛХ-подобный вариант роста. Случай №10

А – опухоль представлена дискретно расположенными и формирующими очаговые скопления крупными клетками с кЛХ-подобной морфологией и лакунарными клетками с обильной оптически прозрачной цитоплазмой. Отмечаются признаки грубоволокнистого фиброза стромы; Б, В – клетки тотально позитивны при реакции к анти-CD20, CD79a, отмечается яркая гомогенная экспрессия, не уступающая по интенсивности мелким реактивным В-лимфоцитам; Г – более слабая экспрессия PAX-5 в сравнении с реактивными В-лимфоцитами; Д, Е – яркая тотальная экспрессия всеми опухолевыми элементами CD30, CD15

Figure 1

Morphological and immunohistochemical characteristics of MGZL, cHL-like growth pattern. Case No. 10

A – the tumor is composed of large cells with cHL-like morphology, either scattered or forming focal clusters, and lacunar cells with abundant, clear cytoplasm. There are signs of coarse fibrosis of the stroma; Б, В – cells are totally positive for anti-CD20, CD79a, the expression is bright and homogeneous, with the same intensity as small reactive B lymphocytes; Г – weaker expression of PAX-5 in comparison with reactive B lymphocytes; Д, Е – bright, total expression of CD30 and CD15 by all tumor cells



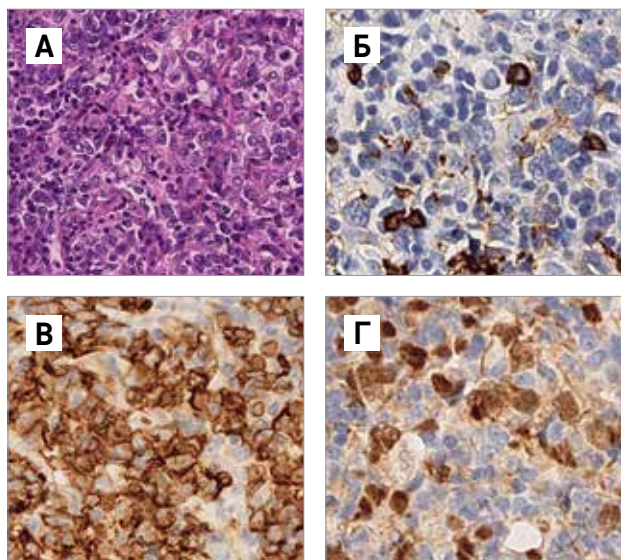


**Рисунок 2**

Морфологические и ИГХ-характеристики МЛСЗ/ДКБКЛ-подобного варианта роста. Случай №11  
 А – отмечается диффузный рост относительно мономорфного клеточного инфильтрата, который представлен клетками преимущественно с морфологией центробластов, тонковолокнистый фиброз стромы с признаками компартментализации инфильтрата; Б – клетки негативны при реакции к анти-CD20 при позитивном внутреннем контроле (реактивные мелкие В-лимфоциты); В – позитивная реакция с анти-CD79а; Г – клетки негативны при реакции к анти-CD30 при позитивном внутреннем контроле

**Figure 2**

Morphological and immunohistochemical characteristics of MGZL, DLBCL-like growth pattern. Case No. 11  
 А – there is a diffuse growth of a relatively monomorphic cellular infiltrate composed of cells of predominantly centroblastic morphology, thin fibrosis of the stroma with the signs of compartmentalization of the infiltrate; Б – cells are negative for CD20, with positive internal control (reactive small B-lymphocytes); В – bright expression of PAX-5; Г – cells are positive for anti-CD79a



случаев. Так, в исследовании A. Traverse-Glehen и соавт. отсутствие экспрессии данных транскрипционных факторов было выявлено лишь в 1 случае из 21 с ДКБКЛ-подобной морфологией [3]. В нашем исследовании ИГХ-реакции к анти-BOB1, OCT2 были выполнены в 5 случаях, в 3 из которых выявлена позитивная реакция (2 случая с кЛХ-подобной морфологией и 1 – с ДКБКЛ-подобной). Негативная реакция была выявлена в 1 случае с кЛХ-подобной морфологией и в 1 – с ДКБКЛ-подобной.

Что касается случаев секвенциальной лимфомы, то в работе A. Traverse-Glehen и соавт. было показано, что в обоих компонентах (кЛХ и ПМКБКЛ) может определяться одинаковая перестройка тяжелой цепи иммуноглобулина, что указывает на клональную идентичность 2 компонентов с разной морфологией и иммунофенотипом, возникшим в разное время у 1 пациента [3]. В нашем исследовании у пациентки с секвенциальной лимфомой (случай №1) молекулярно-генетическое исследование проведено не было.

Исходя из того, что МЛСЗ сочетает в себе признаки как кЛХ, так и ПМКБКЛ, некоторыми авторами она рассматривается в качестве связующего

звена между представленными нозологиями. Отмечается не только сходство клинических проявлений, но и морфологических, ИГХ- и генетических характеристик [3, 23, 24]. Особенно стоит обратить внимание на случаи синхронного или метакронного развития кЛХ/ПМКБКЛ у 1 пациента, что указывает на возможность перехода одной лимфомы в другую со свойственными ей морфологическими и иммунофенотипическими характеристиками, а также наличием общих клонов [3]. Однако на сегодняшний день продолжается строгое деление кЛХ и ПМКБКЛ/ДКБКЛ, что обусловлено разными подходами к терапии таких пациентов. В случаях же ЛСЗ общепринятой терапии не существует, и лечение основано на опыте медицинского центра, в котором находится пациент.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ЛСЗ – агрессивное лимфопролиферативное заболевание, требующее многокомпонентной химиотерапии в сочетании с таргетной терапией [10, 12, 14]. Терапия первой линии была как при кЛХ у 2 пациентов и еще 2 человека получили терапию, характерную для ДКБКЛ. Пятый пациент с первичным иммунодефицитом получил таргетную иммунотерапию в сочетании с глюкокортикостероидами, на фоне которой удалось добиться полной ремиссии заболевания. В дальнейшем в связи с наличием иммунодефицита пациенту была выполнена гаплоидентичная ТГСК. Такой хороший ответ можно объяснить биологией опухоли, развившейся на фоне общего иммунодефицитного состояния, в условиях которого оказалось достаточным применение таргетной иммунотерапии. В отношении других пациентов стоит отметить, что при применении ЛХ-подобных схем лечения не удалось добиться полного ответа на терапию. Всем пациентам в качестве первой или второй линии использовалась терапия, характерная для крупноклеточных лимфом. Это может быть объяснено тем, что, согласно результатам исследования профиля экспрессии генов, ЛСЗ имеет профиль экспрессии, более характерный для ПМКБКЛ или ДКБКЛ, в зависимости от поражения средостения, чем для кЛХ [25]. Также M. Evens и соавт. в своем исследовании показали, что при использовании у взрослых пациентов схем CHOP-R/EPOCH-R удается добиться лучших результатов по сравнению со схемой ABVD, характерной для кЛХ [12].

У 2 пациентов отмечалось первично рефрактерное течение заболевания. Несмотря на проведение высокодозной химиотерапии в сочетании с таргетной иммунотерапией, в том числе и анти-CD30, добиться ответа заболевания на лечение не удалось. Оба пациента умерли от прогрессии. Хотя ЛСЗ является потенциально куративным заболеванием с отно-



сительно неплохим ответом на терапию первой линии, рефрактное течение может наблюдаться примерно у трети пациентов [5, 10, 12].

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Volchikov E.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2574-1636>

**Senchenko M.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9921-5620>

**Abramov D.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

**Kononov D.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

**Myakova N.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

## Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S., Thiele J., et al. Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, Revised 4<sup>th</sup> ed. Vol. 2. Lyon: IARC Press; 2017.
2. García J.F., Mollejo M., Fraga M., Forteza J., Muniesa J.A., Pérez-Guillermo M., et al. Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. *Histopathology* 2005; 47 (1): 101–10. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02175.x
3. Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Gaulard P., Sorbara L., Alonso M.A., Raffeld M., et al. Mediastinal gray zone lymphoma: the missing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (11): 1411–21. DOI: 10.1097/01.pas.0000180856.74572.73
4. Oschlies I., Burkhardt B., Salaverria I., Rosenwald A., d'Amore E.S.G., Szczepanowski M., et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica* 2011; 96 (2): 262–8. DOI: 10.3324/haematol.2010.030809
5. Sarkozy C., Molina T., Ghesquière H., Michallet A., Dupuis J., Damotte D., et al. Mediastinal gray zone lymphoma: clinico-pathological characteristics and outcomes of 99 patients from the Lymphoma Study Association. *Haematologica* 2017; 102 (1): 150–9. DOI: 10.3324/haematol.2016.152256
6. Pilichowska M., Pittaluga S., Ferry A., Hemminger J., Chang H., Kanakry J.A., et al. Clinicopathologic consensus study of gray zone lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical HL. *Blood Adv* 2017; 1 (26): 2600–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017009472
7. Browne P., Petrosyan K., Hernandez A., Chan A. The B-cell transcription factors BSAP, Oct-2, and BOB.1 and the pan-B-cell markers CD20, CD22, and CD79a are useful in the differential diagnosis of classic Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2003; 120 (5): 767–77. DOI: 10.1309/YCH8-DWUF-FQBK-GPVB
8. Re D., Müschen M., Ahmadi T., Wickenhauser C., Staratschek-Jox A., Holtick U., et al. Oct-2 and Bob-1 deficiency in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Cancer Res* 2001; 61 (5): 2080–4. PMID: 11280769
9. Bledsoe R., Redd A., Hasserjian P., Soumerai D., Nishino H.T., Boyer D.F., et al. The immunophenotypic spectrum of primary mediastinal large B-cell lymphoma reveals prognostic biomarkers associated with outcome. *Am J Hematol* 2016; 91 (10): E436–41. DOI: 10.1002/ajh.24485
10. Wilson H., Pittaluga S., Nicolae A., Camphausen K., Shovlin M., Steinberg S.M., et al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood* 2014; 124 (10): 1563–9. DOI: 10.1182/blood-2014-03-564906
11. Kritharis A., Pilichowska M., Evens A.M. How I manage patients with grey zone lymphoma. *Br J Haematol* 2016; 174 (3): 345–50. DOI: 10.1111/bjh.14174
12. Evens M., Kanakry A., Sehn H., Kritharis A., Feldman T., Kroll A., et al. Gray zone lymphoma with features intermediate between classical Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: characteristics, outcomes, and prognostication among a large multicenter cohort. *Am J Hematol* 2015; 90 (9): 778–83. DOI: 10.1002/ajh.24082
13. Liang X., Greffe B., Cook B., Giller R., Graham D.K., McGranahan A.N., et al. Gray zone lymphomas in pediatric patients. *Pediatr Blood Dev Pathol* 2011; 14 (1): 57–63. DOI: 10.2350/09-10-0724-CR.1
14. Perwein T., Lackner H., Ebetsberger-Dachs G., Beham-Schmid C., Zach K., Tamesberger M., et al. Management of children and adolescents with gray zone lymphoma: A case series. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (5): e28206. DOI: 10.1002/pbc.28206
15. Сагоян Г.Б., Андержанова Л.Х., Дьяконова Ю.Ю., Абрамов Д.С., Щербанов А.П., Мякова Н.В. В-клеточная лимфома неклассифицируемая с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 18 (1): 88–95. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-88-95
16. Von Wasielewski R., Mengel M., Fischer R., Hansmann L., Hübner K., Franklin J., et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol* 1997; 151 (4): 1123–30. PMID: 9327746
17. Portlock S., Donnelly B., Qin J., Straus D., Yahalom J., Zelenetz A., et al. Adverse prognostic significance of CD20 positive Reed-Sternberg cells in classical Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004; 125 (6): 701–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04964.x
18. Pileri A., Gaidano G., Zinzani P.L., Falini B., Gaulard P., Zucca E., et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am J Pathol* 2003; 162 (1): 243–53. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)63815-1
19. Higgins P., Warnke A. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 112 (2): 241–7. DOI: 10.1093/ajcp/112.2.241
20. Gong X., Wang Z., Liu C., Li X., Lu T.-X., Liang J.-H., et al. CD30 expression and its correlation with MYC and BCL2 in *de novo* diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Pathol* 2018; 71 (9): 795–801. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205039
21. Castillo J., Chavez C., Hernandez-Ilizaliturri J., Montes-Moreno S. CD20-negative diffuse large B-cell lymphomas: biology and emerging therapeutic options. *Expert Rev Hematol* 2015; 8 (3): 343–54. DOI: 10.1586/17474086.2015.1007862
22. Starr A., Kwon H., Kallakury B. Epstein-Barr Virus-Positive CD20- and CD45-Negative Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Diagnostic Challenge. *Int J Surg Pathol* 2019; 27 (1): 98–101. DOI: 10.1177/1066896918784669
23. Calvo R., Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Jaffe S. Molecular profiling provides evidence of primary mediastinal large B-cell lymphoma as a distinct entity related to classic Hodgkin lymphoma: implications for mediastinal gray zone lymphomas as an intermediate form of B-cell lymphoma. *Adv Anat Pathol* 2004; 11 (5): 227–38. DOI: 10.1097/01.pap.0000138144.11635.f8
24. Grant C., Dunleavy K., Eberle F.C., Pittaluga S., Wilson W.H., Jaffe E.S. Primary mediastinal large B-cell lymphoma, classic Hodgkin lymphoma presenting in the mediastinum, and mediastinal gray zone lymphoma: what is the oncologist to do? *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6 (3): 157–63. DOI: 10.1007/s11899-011-0090-1
25. Sarkozy C., Chong L., Takata K., Elizabeth A., Miyata-Takata T., Duns G., et al. Gene expression profiling of gray zone lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4 (11): 2523–35. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001923