

Получена: 09 июня 2021 / Принята: 14 сентября 2021 / Опубликовано online: 30 декабря 2021

DOI 10.34689/SH.2021.23.6.020

УДК 616.15

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Алия К. Атабаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-7725-2255>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Жанерке Б. Нурахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0887-0604>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Актуальность. Гематологические злокачественные новообразования представляют собой сложную группу заболеваний, которые все больше и больше диагностируются в клинической практике. Несмотря на то, что общий показатель выздоровления от гематологических злокачественных новообразований значительно улучшился, а некоторые виды в настоящее время имеют даже высокие показатели выживаемости, все еще существуют серьезные проблемы из-за большого числа подтипов заболеваний и высокой гетерогенности. Согласно глобальной статистике рака 2018 года, заболеваемость и смертность от неходжкинской лимфомы занимает первое место по гематологическим новообразованиям, за которым следует лейкомия, множественная миелома и лимфома Ходжкина.

Цель. Провести анализ данных литературы по распространенности, факторам риска и прогнозу новообразований системы крови.

Стратегия поиска. В исследовании изучены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые посвящены эпидемиологии новообразований системы крови. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar по ключевым словам новообразования системы крови, рак крови, лейкомия, лимфома. Временной период был обозначен 2011-2021 годами. По данной теме выявлено 253 публикаций. Из них цели нашего исследования соответствовало 60 публикаций. *Критерии включения:* Публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения:* краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения.

Результаты и выводы. По результатам нашего обзора литературы многочисленные исследования показывают неуклонный рост новообразований системы крови, особенно в детском и молодом возрасте. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последнее время в лечении злокачественных новообразований системы крови, проблема борьбы с этими болезнями остается весьма актуальной. Отчетливая тенденция роста заболеваемости, высокие уровни смертности от ЗНО системы крови, ранняя от начала заболевания утрата трудоспособности и инвалидизация обуславливают значительный социально-экономический ущерб, который наносится обществу этими тяжелыми заболеваниями и вызывают необходимость комплексного изучения проблемы совершенствования медицинской помощи при данной патологии. В настоящее время задача повышения качества медицинской помощи (КМП), обеспечения доступности и справедливости в ее распределении является одной из приоритетных задач политики государства в области здравоохранения. Особенно важна она для высокотехнологичных и ресурсоемких отраслей здравоохранения, к которым относится МП по профилю «гематология». Это обусловлено высокой стоимостью МП, агрессивностью терапии, потребностью в высококвалифицированном персонале и не всегда реальной возможностью достижения результата – выздоровления пациента.

Ключевые слова: новообразования системы крови, рак крови, лейкомия, лимфома.

Abstract

EPIDEMIOLOGY OF NEOPLASMS OF THE BLOOD SYSTEM. REVIEW.

Aliya K. Atabayeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-7725-2255>

Zaituna A. Khismetova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Zhanerke B. Nurakhmetova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0887-0604>

¹ NCJSC «Semey Medical University», Semey city, Republic of Kazakhstan.

Relevance. Hematological malignancies are a complex group of diseases that are increasingly being diagnosed in clinical practice. Despite the fact that the overall recovery rate from hematological malignancies has improved significantly, and some species currently have even high survival rates, there are still serious problems due to the large number of and subtypes of diseases and high heterogeneity. According to the 2018 global cancer statistics, morbidity and mortality from non-Hodgkin's lymphoma ranks first in hematological neoplasms, followed by leukemia, multiple myeloma and Hodgkin's lymphoma.

Aim. To analyze the literature data on the prevalence, risk factors and prognosis of neoplasms of the blood system.

Search strategy. The study examined full-text publications in English and Russian, which are devoted epidemiology of neoplasms of the blood system. In the process of searching for literature, the following search engines were used: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar by keywords neoplasms of the blood system, blood cancer, leukemia,

lymphoma. The time period was designated 2011-2021. 253 publications were identified on this topic. Of these, 60 publications corresponded to the purpose of our study. *Inclusion criteria:* Publications of the level of evidence A, B: meta-analyses, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* summary reports, newspaper articles and personal messages.

Results and conclusions. According to the results of our literature review, numerous studies show a steady increase in neoplasms of the blood system, especially in childhood and young age. Despite some recent successes in the treatment of malignant neoplasms of the blood system, the problem of combating these diseases remains very relevant. A distinct trend of increasing morbidity, high mortality rates from the blood system, early disability and disability from the onset of the disease cause significant socio-economic damage caused to society by these serious diseases and cause the need for a comprehensive study of the problem of improving medical care for this pathology. Currently, the task of improving the quality of medical care, ensuring accessibility and fairness in its distribution is one of the priorities of the state's health policy. It is especially important for high-cost and resource-intensive healthcare industries, which include MP in the profile of "hematology". This is due to the high cost of MP, the aggressiveness of therapy, the need for highly qualified personnel and not always a real possibility of achieving a result – the recovery of the patient.

Keywords: neoplasms of the blood system, blood cancer, leukemia, lymphoma.

Түйіндеме

ҚАН ЖҮЙЕСІ ІСІКТЕРІНІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Алия К. Атабаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-7725-2255>

Зайтуна А. Хисметова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5937-3045>

Жанерке Б. Нурахметова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0887-0604>

¹ КеАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Түйін. Гематологиялық қатерлі ісіктер-бұл клиникалық тәжірибеде көбірек диагноз қойылған аурулардың күрделі тобы. Гематологиялық қатерлі ісіктерден қалпына келтірудің жалпы көрсеткіші едәуір жақсарғанына қарамастан, қазіргі уақытта кейбір түрлердің өмір сүру деңгейі жоғары болса да, аурудың кіші түрлерінің көптігі мен гетерогенділіктің жоғары болуына байланысты әлі де күрделі проблемалар бар. 2018 жылғы жаһандық қатерлі ісік статистикасына сәйкес, Ходжкин емес лимфоманың ауруы мен өлімі гематологиялық ісіктерден бірінші орында, содан кейін лейкемия, бірнеше миелома және Ходжкин лимфомасы.

Мақсаты. Қан жүйесінің неоплазмаларының таралуы, қауіп факторы және болжамы туралы әдебиеттерге талдау жүргізу.

Іздеу стратегиясы. Қан жүйесінің ісіктері эпидемиологиясы туралы ағылшын және орыс тілдеріндегі толық мәтінді басылымдар зерттелді. Әдебиеттерді іздеу барысында келесі іздеу жүйелері қолданылды: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar қан жүйесінің ісіктері, қан қатерлі ісігі, лейкемия, лимфома кілт сөздер бойынша сараптама жүргізілді. Уақыт кезеңі 2011-2021 жылдармен белгіленді. Осы тақырып бойынша 253 жарияланым анықталды. Олардың ішінде біздің зерттеуіміздің мақсатына 60 мақала сәйкес келді. *Қосу критерийлері:* А, В дәлелділік деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. *Шығару критерийлері:* қысқаша есептер, газет мақалалары және жеке хабарламалар.

Нәтижелер мен қорытындылар. Әдебиеттерге шолу жасау нәтижелері бойынша көптеген зерттеулер қан жүйесінің, әсіресе балалық және жас кезіндегі ісіктердің тұрақты өсуін көрсетеді. Соңғы уақытта қан жүйесінің қатерлі ісіктерін емдеуде белгілі бір жетістіктерге қарамастан, бұл аурулармен күресу мәселесі өте өзекті болып қала береді. Сырқаттанушылықтың айқын өсу үрдісі, қан жүйесінің ҚІ - нен болатын өлім-жітімнің жоғары деңгейі, аурудың басталуынан ерте еңбекке қабілеттілігінен айырылу және мүгедектік қоғамға осы ауыр аурулармен келтірілетін елеулі әлеуметтік-экономикалық залалды негіздейді және осы патология кезінде медициналық көмекті жетілдіру проблемасын кешенді зерделеу қажеттілігін туындатады. Қазіргі уақытта медициналық көмектің (КҚПК) сапасын арттыру, оны бөлуде қолжетімділік пен әділдікті қамтамасыз ету міндеті мемлекеттің денсаулық сақтау саласындағы саясатының басым міндеттерінің бірі болып табылады. Бұл әсіресе "гематология" бейіні бойынша МП жататын денсаулық сақтаудың жоғары шығынды және ресурстарды қажет ететін салалары үшін өте маңызды. Бұл МП-ның қымбаттығына, терапияның агрессивтілігіне, жоғары білікті персоналға деген қажеттілікке және нәтижеге жетудің әрдайым мүмкін еместігіне байланысты – науқасты қалпына келтіру.

Түйінді сөздер: қан жүйесінің ісіктері, қан қатерлі ісігі, лейкемия, лимфома.

Библиографическая ссылка:

Атабаева А.К., Хисметова З.А., Нурахметова Ж.Б. Эпидемиология новообразований системы крови. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2021. 6 (Т.23). С. 188-197. doi:10.34689/SH.2021.23.6.020

Atabayeva A.K., Khismetova Z.A., Nurakhmetova Zh.B. Epidemiology of neoplasms of the blood system. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 6, pp. 188-197. doi:10.34689/SH.2021.23.6.020

Атабаева А.К., Хисметова З.А., Нурахметова Ж.Б. Қан жүйесі ісіктерінің эпидемиологиясы. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 6 (Т.23). Б. 188-197. doi:10.34689/SH.2021.23.6.020

Актуальность

Гематологические злокачественные новообразования представляют собой совокупность гетерогенных состояний, все из которых происходят из клеток костного мозга и лимфатической системы. Существует три основные группы: лейкомия, лимфома и новообразования плазматических клеток.

Распространенность злокачественных новообразований системы крови (ЗНО СК) во всем мире растет при медленном снижении смертности. Особенности медицинской помощи при этих заболеваниях (дорогостоящие технологии диагностики и лечения, требующие высококвалифицированного персонала, агрессивная терапия), ранняя потеря трудоспособности пациентов и низкая вероятность выздоровления позволили нам включить ЗНО СК к категории социально значимых заболеваний. Данные значительного числа исследований указывают на территориальную неравномерность регистрации случаев ЗНО СК. Это может быть обусловленным экологическими, демографическими, социально-экономическими условиями, а также территориальными различиями в организации специализированной медицинской помощи. В связи с этим анализ динамики показателей заболеваемости и смертности от ЗНО СК в региональном аспекте является актуальной задачей общественного здравоохранения.

Цель. Провести анализ данных литературы по эпидемиологии новообразований системы крови.

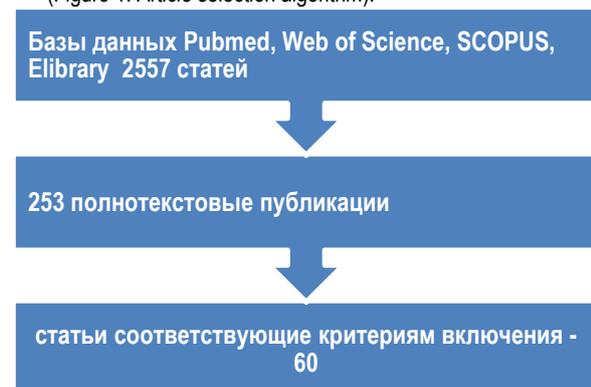
Стратегия поиска. В данном обзоре литературы, изучены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые посвящены эпидемиологии новообразований системы крови. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Web of science, Cyberleninka, Google Scholar по ключевым словам новообразования системы крови, рак крови, лейкомия, лимфома. Временной период был обозначен 2011-2021 годами. По данной теме выявлено 253 публикаций. Из них цели нашего исследования соответствовало 60 публикаций.

Критерии включения: Публикации уровня доказательности А, В: мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования.

Критерии исключения: краткие отчеты, газетные статьи и личные сообщения. Алгоритм отбора представлен в рисунке 1.

Рисунок 1. Алгоритм отбора статей.

(Figure 1. Article selection algorithm).



Результаты поиска и их обсуждение.

Лейкозы

Распространенность. Лейкозы - это группа опасных для жизни злокачественных заболеваний крови и костного мозга. Среди подростков и людей молодого возраста наиболее распространены острые лейкозы, при этом хронический миелоидный лейкоз встречается редко. Факторы, связанные с более агрессивной биологией заболевания, имеют тенденцию к возрастанию частоты с увеличением возраста, в то время как переносимость стратегий лечения снижается. Существуют также проблемы, связанные с эффективным проведением терапии, специфичной для группы подростков и людей молодого возраста, что влияет на уникальные психосоциальные потребности этой возрастной группы, включая соблюдение требований [55]. Доминирующе представленные лейкозные клетки могут быть зрелыми, например, при хроническом лимфолейкозе, или клетками-предшественниками различного происхождения, например, при острых лейкозах, или как предшественниками, так и зрелыми клетками, как при хроническом миелоидном лейкозе. Лейкемия может проявляться в любом возрасте, от новорожденного до пожилого возраста, но разные формы имеют очень разное распределение по возрасту [23], острый лимфобластный лейкоз наиболее распространен в раннем детском возрасте и редко встречается у взрослых, в то время как острый миелоидный лейкоз встречается реже, чем острый лимфобластный лейкоз у детей, но все чаще встречается у пожилых людей. Хронический миелоидный лейкоз очень редко встречается у маленьких детей, а хронический лимфобластный лейкоз наиболее распространенная форма лейкомии в западных странах. Острый лимфобластный лейкоз чаще встречается у мужчин, чем у женщин и имеет различную распространенность в разных этнических группах, будучи самой высокой среди испаноязычного населения [10]. Острый лимфобластный лейкоз является наиболее распространенным раком у детей, ежегодно в Соединенных Штатах регистрируется около 3500 новых случаев заболевания [8]. Показатели излечения значительно улучшились за последние 40 лет, что в значительной степени объясняется адаптированной к риску комбинированной химиотерапией [2,8,9,15,39]. Однако расовые и этнические различия сохраняются как в частоте, так и в результатах лечения. Например, у испаноязычных детей не только самая высокая заболеваемость [3], но и один из самых низких показателей выживаемости в популяции США [11].

Хронический лимфолейкоз является наиболее распространенным лейкозом среди взрослых в Западных странах. Хронический лимфолейкоз (и соответствующая узловатая опухоль малой лимфоцитарной лимфомы) классифицируется как лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся неуклонным накоплением зрелых В-лимфоцитов, обладающих специфическим иммунофенотипом, в периферической крови, костном мозге, лимфатических узлах и селезенке. Клиническое течение хронического лимфолейкоза очень

неоднородно: большинство пациентов придерживаются вялотекущего клинического течения с отсутствием или отсроченной необходимостью в лечении и с длительной выживаемостью, в то время как другие встречаются с агрессивным течением заболевания, требующее раннего лечения, за которым следуют частые рецидивы. В последнее десятилетие улучшенное понимание патогенеза хронического лимфолейкоза пролило свет на предраковые состояния (т.е. моноклональный В-клеточный лимфоцитоз), определило новые прогностические маркеры, улучшив стратификацию пациентов, но также расширило терапевтический арсенал новыми агентами, нацеленными на фундаментальные сигнальные пути [17]. Хронический лимфолейкоз представляет собой наиболее распространенный вид лейкемии среди взрослых в Западных странах. Уровень заболеваемости аналогичен в Европе и США и колеблется от 4 до 6 случаев на 100 000 человек в год. В США в 2014 году ожидается около 15 720 новых случаев хронического лимфолейкоза и более 12 000 в европейских странах. Заболеваемость увеличивается с возрастом, причем более 70% пациентов на момент постановки диагноза были старше 65 лет. Хотя средний возраст на момент постановки диагноза составляет 72 года, в последние десятилетия хронический лимфолейкоз чаще диагностируется также у более молодых людей, причем почти 15% пациентов в возрасте 55 лет и моложе [2,49,50].

По данным S.A. Savage, C. Dufour миелодиспластические синдромы и острый миелоидный лейкоз представлены в основном как спорадические заболевания, поражающие пожилых людей, со средним возрастом ≥ 65 лет при появлении и увеличением заболеваемости с возрастом в зрелом возрасте. Однако растет понимание того, что гематологические злокачественные новообразования также могут передаваться по наследству и могут быть связаны со специфическими семейными синдромами. Осведомленность и оценка, особенно молодых пациентов или пациентов с положительным семейным анамнезом, важны для оптимального ухода за пациентами. Синдромы предрасположенности, преимущественно к раку, связанные с повышенным риском миелоидных злокачественных новообразований, включают синдром Ли-Фраумени, дефицит восстановления конституционального несоответствия, синдром Вернера, синдром Блума, синдромы разрыва Неймегена, нейрофиброматоз 1, а также другие. В дополнение к синдромам предрасположенности к раку существуют специфические наследственные синдромы недостаточности костного мозга, которые связаны с повышенным риском гематологической злокачественности, в частности, включая миелоидные расстройства. Унаследованный синдром недостаточности костного мозга представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся недостаточностью костного мозга, часто в детском или подростковом возрасте, врожденными аномалиями и повышенным риском злокачественных новообразований [47]. Тенденция к развитию миелодиспластического синдрома и острого

миелоидного лейкоза варьируется в зависимости от различных синдромов, при этом анемия Фанкони несет наибольший риск [1] и другие, такие как тяжелая врожденная нейтропения врожденный дискератоз, синдром Швахмана-Даймонда и анемия Даймонда Блэкфана, как правило, имеют более низкие или промежуточные риски [44].

Факторы риска. Несколько генетических синдромов, включая синдром Дауна и нейрофиброматоз, связаны с повышенным риском детского острого лимфобластного лейкоза и острого миелоидного лейкоза.

Лица, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения, такие как выжившие после атомной бомбы, медицинские работники, работающие в области радиации до 1950 года, и больные раком, получающие лучевую терапию, имеют повышенный риск развития острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза и хронического миелоидного лейкоза. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что количество радиации от двух или трех сканировании компьютерной томографии связаны со статистически значимым увеличением риска развития рака, включая лейкемию, с большим риском у молодых людей. [15]

Профессиональное и экологическое воздействие бензола (химическое вещество, используемое в производстве красок и пластмасс и выделяющееся при сжигании нефти и угля) является установленным фактором риска развития лейкемии у взрослых, особенно острой миелоидной лейкемии [8].

Воздействие пестицидов в домашних условиях внутриутробно и в первые три года жизни было связано с повышенным риском развития лейкемии у взрослых и повышенным риском детского острого лимфобластного лейкоза. [32]

Ожирение также может увеличить риск. Совокупные данные мета-анализа когортных исследований свидетельствуют о том, что увеличение 5 кг на м² индекса массы тела связано с относительным увеличением риска лейкемии на 13%.

Наличие в анамнезе гематологической злокачественности также является фактором риска развития другого подтипа лейкемии в более позднем возрасте [9]. Сегодня воздействие радиации окружающей среды редко встречается в качестве предрасполагающих факторов к лейкемии. Однако острый миелоидный лейкоз может развиваться как осложнение ранее диагностированной гематологической злокачественной опухоли или как следствие терапии, повреждающей ДНК, для предыдущего злокачественного заболевания. У взрослых пациентов с острым миелоидным лейкозом у 8% было заболевание, связанное с терапией, у 12% была предшествующая миелодисплазия и у 6% была предшествующая миелоиднопролиферативная неоплазия [21]. Заболевание, связанное с терапией, в основном связано с химиотерапией, такой как алкилирующие агенты и ингибиторы топоизомеразы II, и облучением, полученным для лечения рака молочной железы и лимфомы и, следовательно, чаще встречается у пожилых людей. Было показано, что ряд генетических

факторов связан с повышенным риском острого лимфобластного лейкоза, включая синдром Дауна, мутации зародышевой линии в PAX5 и ETV6 и полиморфные варианты в определенных генах, включая ARID5B, SEBPE, GATA3 и IKZF1 [39]. Однако у большинства пациентов генетическая предрасположенность не выявлена. Потенциальные связи между факторами окружающей среды, такими как загрязнение или электромагнитные поля остаются в значительной степени необоснованными.

Существует гендерная предрасположенность, мужчины чаще страдают хроническим лимфолейкозом, чем женщины (соотношение мужчин и женщин 1,5-2:1) [60]. Несколько эпидемиологических исследований, направленных на выявление факторов риска возникновения хронического лимфолейкоза, но до сих пор не выявлено приобретенных причинных факторов, приводящих к развитию хронического лимфолейкоза. Была установлена генетическая предрасположенность к развитию заболевания, и это подтверждается несколькими линиями доказательств. Прежде всего, наиболее сильным и устойчивым фактором риска возникновения хронического лимфолейкоза является семейный анамнез гематологических злокачественных новообразований (хронического лимфолейкоза и/или неходжкинские лимфомы). У родственников пациентов с хроническим лимфолейкозом риск развития увеличивается в 2-8 раз [49]. До 10% случаев хронического лимфолейкоза сообщали о двух или более лицах, страдающих этим заболеванием в одной семье, определяя состояние "семейного" хронического лимфолейкоза, которые имеют одинаковый клинический и биологический профиль спорадических случаев. Заболевание встречается реже в Восточных странах (Китай, Корея и Япония), и более низкая заболеваемость сохраняется у мигрантов и их потомства. Наконец, исследования связей и, совсем недавно, исследования геномных ассоциаций выявили более 20 локусов восприимчивости, в которых расположены многие гены-кандидаты, участвующие в биологии В-клеток и апоптотическом пути [2]. Исследования, проведенные S.L. Slager *et al.* показали связь между диагнозом хронический лимфолейкоз и профессиональными факторами и образом жизни, при этом люди, живущие или работающие на ферме, подвергаются более высокому риску развития этого заболевания, в то время как воздействие солнца играет защитную роль [50]. Также была отмечена связь между инфекцией гепатита С и развитием хронического лимфолейкоза, хотя и не специфичной для хронического лимфолейкоза, поскольку инфекция ВГС связана с широким спектром лимфопролиферативных заболеваний [31].

Прогноз. Прогноз зависит от таких факторов, как возраст, сопутствующее заболевание, подтип лейкомии, а также цитогенетические и молекулярные характеристики. Выздоровевшие после лейкомии имеют повышенный риск последующих раковых заболеваний, вероятно, из-за повреждения клеток, вызванного химиотерапией или облучением. В исследовании выживших от рака детей (когорта из более чем 17 000 выживших от рака детей в Северной Америке,

получавших лечение в период между 1970 и 1986), 30-летняя совокупная заболеваемость новообразованиями после лейкомии составила 5,6%, а среднее время до возникновения последующего рака составило девять лет. Наиболее распространенными вторичными новообразованиями у детей, перенесших лейкомию, являются различные подтипы лейкомии, или лимфомы. Другие вторичные новообразования включают опухоли костей, мягких тканей или центральной нервной системы. Рекомендуется скрининг рака с учетом возраста и пола, полный анализ крови для мониторинга рецидива или возникновения последующей гематологической злокачественности, а также низкий порог для визуализации головного мозга при неврологических симптомах у пациентов, получивших черепно-мозговое или краниоспинальное облучение. Дети, пережившие лейкомию, подвергаются повышенному риску остеонекроза суставов, таких как бедро, плечо и колено. Подростки, пережившие острый лимфобластный лейкоз, подвергаются наибольшему риску, при этом совокупная заболеваемость за 20 лет составляет 2,8%.

В руководящих принципах рекомендуется проверять плотность костной ткани через год после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Лечение определенными химиотерапевтическими препаратами или облучением может повлиять на сердечную функцию, включая фракцию выброса и электрическую проводимость сердца. Например, через 20-30 лет после лечения антрациклинами (например, даунорубицином, доксорубицином [адриамицином]) у 5-10% пациентов развивается застойная сердечная недостаточность. В методических рекомендациях обозначено периодическое обследование сердца у перенесших лейкомию. Эндокринные нарушения также часто встречаются после лечения лейкомии, включая метаболический синдром, нарушения функции щитовидной железы [10].

Лимфомы

Распространенность. Лимфоидные новообразования обладают широким спектром биологических, клинических и морфологических особенностей. Даже если ограничиваться группой неходжкинских лимфом, существует большое разнообразие образований с различными клиническими особенностями [38]. В последние годы растет осведомленность об этом типе новообразований, и в результате регистры рака по всему миру сообщают об увеличении числа таких злокачественных новообразований с подробными классификациями в соответствии с гистологическим подтипом. В эпидемиологических исследованиях различные показатели заболеваемости подтипами неходжкинской лимфомы были отмечены в соответствии с географическим местоположением. На самом деле, при сравнении населения Северной Америки с населением Европы или Дальнего Востока отмечаются поразительные различия. Это говорит о том, что факторы окружающей среды могут быть связаны с частотой таких злокачественных новообразований [57]. Имеется несколько исследований, проведенных среди латиноамериканцев, и информация об эпидемиологии лимфопротифе-

ративных заболеваний в Колумбии очень ограничена. В ежегоднике Колумбийского национального института рака за 2010 год сообщалось, что 64 % лимфоидных новообразований соответствуют случаям неходжкинской лимфомы, а 36 % были случаи лимфомы Ходжкина [5]. Лимфомы являются одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у подростков и людей молодого возраста, на долю которых приходится соответственно 22 % всех случаев рака у пациентов в возрасте 15-24 лет (16 % для лимфомы Ходжкина и 6 % для неходжкинской лимфомы). Оценки выживаемости для лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы растут в течение последних трех десятилетий, и у подростков и людей молодого возраста, у которых в настоящее время диагностированы лимфомы Ходжкина и неходжкинская лимфомы, ожидаемая 5-летняя выживаемость превышает 90 и 75 % соответственно [48]. Учитывая полученные результаты с помощью современных методов лечения, в настоящее время задача состоит в разработке стратегий, направленных на снижение острой и долгосрочной токсичности у большинства пациентов при сохранении высоких показателей излечения и выявлении пациентов с высоким риском безуспешной терапии, требующих новых стратегий, включая более селективную целевую терапию. Что касается других злокачественных новообразований у подростков, различия лечения лимфомы между взрослыми и детскими гематологами-онкологами приводит к неоднородным терапевтическим стратегиям для каждой подгруппы в зависимости от возраста и места лечения (педиатрическая бригада или взрослая гематологическая бригада). В нескольких отчетах было показано, что показатели выживаемости у подростков и людей молодого возраста с лимфомами ниже, чем у детей с теми же подтипами лимфомы [25]. Однако влияние различных терапевтических стратегий на результаты оценить непросто, учитывая скудость данных, основанных на популяции, сосредоточенных на этой возрастной группе, с учетом биологии опухоли и отсутствия единой системы стадирования. Неходжкинские лимфомы у детей, подростков и людей молодого возраста представляет различные гистологические подтипы и отличается от неходжкинской лимфомы у более взрослых людей агрессивным течением, хотя прогноз заболевания у молодого возраста отличный (=80% бессобытийная выживаемость) по сравнению со более взрослыми пациентами; гистология, клиническая картина и парадигмы лечения значительно отличаются [18, 19].

Неходжкинская лимфома составляет примерно 6% от 10% всех зарегистрированных случаев рака в молодом возрасте с небольшим преобладанием у мужчин, чернокожих и небелых [19]. Гистологическим подтипом неходжкинской лимфомы в молодом возрасте с наибольшей разницей в распределении расы/этнической принадлежности являются естественные киллерные (НК)/Т-клеточные лимфомы, которые чаще всего встречаются у латиноамериканцев и жителей островов Азии/Тихого океана. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома представляет собой наиболее распространенный гистологический

подтип в этой возрастной категории. Несколько необычных лимфом, включая первичную средостенную крупноклеточную В-клеточную лимфому и НК/Т-клеточную лимфому, имеют наибольшую частоту в данной возрастной группе. Показатели пятилетней выживаемости различаются между гистологическими подтипами у пациентов [14].

Лимфомы представляют собой один из наиболее частых видов рака в Африке. В частности, ежегодно в экваториальном поясе Африки возникает около 30 000 неходжкинских лимфом, и эти опухоли входят в десятку самых распространенных видов рака в этом географическом регионе. В связи с этими опухолями было обнаружено несколько патогенов и факторов окружающей среды, что позволяет предположить, что они могут способствовать лимфомагенезу. К сожалению, все еще существуют разительные различия между развитыми африканскими странами с точки зрения раннего выявления, диагностики и лечения лимфом. Кроме того, гораздо более низкий показатель излечения в странах с низким уровнем дохода говорит о том, что разница в смертности в будущем станет еще более заметной. Поэтому улучшение диагностики имеет решающее значение, поскольку без этого не могут быть созданы ни значимые исследовательские проекты, ни эффективное ведение пациентов [45].

Факторы риска. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) могут быть связаны с различными факторами, включая инфекции, состояние окружающей среды, иммунодефицитные состояния и хроническое воспаление. Различные вирусы были отнесены к различным типам НХЛ.

Вирус Эпштейна-Барра, ДНК-вирус, связан с причиной некоторых типов НХЛ, включая эндемический вариант лимфомы Беркитта. Вирус Т-клеточного лейкоза человека 1-го типа (HTLV-1) вызывает Т-клеточную лимфому у взрослых. Он вызывает хроническую антигенную стимуляцию и нарушение регуляции цитокинов, что приводит к неконтролируемой стимуляции и пролиферации В- или Т-клеток. Вирус гепатита С (ВГС) приводит к клональной экспансии В-клеток.

Лимфома маргинальной зоны селезенки и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома являются некоторыми подтипами НХЛ, вызванными вирусом гепатита С.

Инфекция *Helicobacter pylori* связана с повышенным риском развития лимфом лимфоидной ткани, ассоциированных со слизистой оболочкой желудка, первичной лимфомы желудочно-кишечного тракта. Такие препараты, как фенитоин, дигоксин, антагонист ФНО, также связаны с неходжкинской лимфомой. Кроме того, органические химикаты, пестициды, феноксигербициды, консерванты древесины, пыль, краска для волос, растворители, химиотерапия и облучение также связаны с развитием НХЛ [3].

Врожденными иммунодефицитными состояниями, связанными с повышенным риском НХЛ, являются синдром Вискотта-Олдрича, тяжелое комбинированное иммунодефицитное заболевание и индуцированные иммунодефицитные состояния, такие как иммунодепрессанты. У пациентов со СПИДом (синдром

приобретенного иммунодефицита) может быть первичная лимфома ЦНС. Аутоиммунные расстройства, такие как синдром Шегрена, ревматоидный артрит и тиреоидит Хашимото, связаны с повышенным риском развития НХЛ. Тиреоидит Хашимото связан с первичными лимфомами щитовидной железы. Целиакия также связана с повышенным риском неходжкинской лимфомы [6].

Прогноз. Первичные лимфомы это агрессивные злокачественные новообразования, у которых общая выживаемость составляет 12-18 месяцев [42]. Было показано, что без лечения общая выживаемость снижается до 1,5-3,3 месяцев [29]. Многочисленными исследованиями в работах: «Therapy and outcomes of primary central nervous system lymphoma in the United States: analysis of the National Cancer Database», «Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227», «Improving outcomes in primary CNS lymphoma», «Improved survival in primary central nervous system lymphoma up to age 70 only: a population-based study on incidence, primary treatment and survival in the Netherlands, 1989-2015» авторы пришли к выводу, что с момента введения схем химиотерапии на основе высоких доз (HD)-метотрексата, общая выживаемость существенно увеличилась; сообщалось, что она составляет 16,3-66 месяцев при 2-летней частоте 42-80,8% [11, 13, 16, 33]. Результаты для пациентов в возрасте >60 лет остаются неудовлетворительными, показатели 1-летней выживаемости без прогрессирования, составляют ~40%, а медиана общая выживаемость составляет 8-43 месяца у пожилых пациентов, получающих схемы лечения несколькими лекарственными препаратами, включая (HD)-метотрексат [12, 20, 24, 46]. До сих пор только несколько рандомизированных контролируемых исследований [41, 43], посвященных лечению лимфом у пожилых людей были проведены исследования численности населения. Эпидемиологический анализ показал, что, хотя медиана общей выживаемости всех пациентов с первичными лимфомами удвоилась с 12,5 месяцев в 1970-х годах до 26 месяцев в 2010-х годах, этот прогресс был ограничен молодыми пациентами. И наоборот, медиана общей выживаемости пациентов с первичной лимфомой в возрасте ≥70 лет не улучшилась за >40 лет (6 месяцев в 1970-х годах против 7 месяцев в 2010-х годах) [32]. Кроме того, пациенты в возрасте >70 лет были исключены из нескольких клинических испытаний; сообщалось, что ~1/4 пациентов в возрасте >70 лет с лимфомой, которые выживают в течение >3 месяцев с момента постановки диагноза, вообще не получают химиотерапию в США. Примечательно, что в предыдущем исследовании доля пациентов, которые не получали химиотерапию, увеличилась с 14 до 23 и до 44% в возрастных группах 61-70, 71-80 и >80 лет соответственно [32]. Поэтому лечение первичной лимфомы, особенно у пожилых пациентов, остается сложной задачей. Хотя первичная лимфома является значительно химически чувствительной опухолью, часто достигающая полного ответа после

первоначального лечения, 30-50 % пациентов могут не получить пользы от этого интенсивного лечения из-за преклонного возраста, отсроченной нейротоксичности, лекарственной устойчивости или рецидива [27]. Несмотря на достижения в схемах индукции и консолидации, рецидив наблюдался у 35-60 % пациентов через 2 года после первоначального диагноза и у 4 % пациентов через 5 лет после первоначального диагноза [36]. В крупном популяционном исследовании общий прогноз был признан плохим после восстановительной терапии, при этом медиана выживаемости после рецидива составила 2,2 и 3,5 месяца соответственно, причем у пожилых пациентов был худший результат. Кроме того, ~1/3 пациентов с первичной лимфомой имели первичное рефрактерное заболевание, то есть они не реагировали на лечение первой линии [17]. Во французской проспективной когорте у рефрактерных пациентов был обнаружен плохой прогноз (медиана выживаемости, 2,1 месяца). Несмотря на разработку новых и усиленных терапевтических схем, первичная лимфома имеет очень плохой прогноз, и его частота у людей в возрасте ≥65 лет в США растет [40].

Прогностическая модель Онкологического центра Memorial Sloan-Kettering описывает три группы на основе возраста и оценки эффективности Карнофски. Наиболее актуальными являются низкий уровень работоспособности и преклонный возраст. Сообщалось, что пациенты в возрасте >50 лет с КПС <70 имеют наихудший прогноз, при этом медиана выживаемости составляет 1,1 года. Международная группа по изучению экстрадуральной лимфомы описала пять прогностических факторов как независимые предикторы плохого прогноза с низкой выживаемостью. Каждый фактор был установлен в 1 балл. В зависимости от степени интеграции они были разделены на три группы: 0-1, 2-3 и 4-5. Двухлетняя выживаемость пациентов с 0-1, 2-3 или 4-5 из этих неблагоприятных факторов составила 80, 48 и 15 % соответственно. Хотя вышеупомянутые две прогностические системы оценки уже существуют, оценка риска на момент постановки диагноза остается неудовлетворительной. У пациентов с лимфомой было зарегистрировано несколько прогностических маркеров [54]. Общая резекция после операции является значительным независимым благоприятным прогностическим маркером для общей выживаемости [54]. Было также установлено, что завершение трех циклов химиотерапии HD-метотрексатом является значительным независимым прогностическим фактором для выживания пациентов [30]. В предыдущем исследовании пациенты имели более длительное время выживаемости [35]. Статус выживаемости после химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток и использование тиотепы в режиме HDТ также были определены как независимые прогностические предикторы для выживаемости [26]. Примечательно, что пациенты, получавшие химиотерапию, содержащий тиотепу, имели значительно лучшие 5-летнюю выживаемость по сравнению с теми, кто получал метотрексат без тиотепы. Экспрессия Vcl-6 также была определена как

благоприятный прогностический маркер. Кроме того, оценка Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) ≤ 2 , множественные поражения головного мозга, максимальный диаметр опухоли < 5 см и Было обнаружено, что экспрессия CD10+ значительно ассоциирована с длительной общей выживаемости [37]. Кроме того, анализ текстуры МРТ с контрастированием может иметь потенциал для прогнозирования прогноза лимфомы. В предыдущем исследовании однородность матрицы совпадений серого уровня ($< 0,2864$) была связана с благоприятной выживаемостью и могла рассматриваться как независимый предиктор [5]. Alame и др. сообщили, что экспрессия белка запрограммированной смерти-1 (PD-1) на лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль (TILs), и лиганда запрограммированной смерти-1 (PD-L1) на ассоциированных с опухолью макрофагах коррелировала с благоприятной выживаемостью. Сообщалось также, что уровень растворимого PD-L1 в сыворотке крови (SPD-L1) действует как надежный биомаркер для прогнозирования вероятности рецидива и выживаемости у пациентов с лимфомой; SPD-L1 ($< 0,432$ нг/мл) был связан с более длительной выживаемостью [7]. Было также обнаружено, что экспрессия генов MHC II предсказывает благоприятный исход после химиотерапии. Экспрессия bcl-6, IMO2 и CD10 также была связана с благоприятным прогнозом [4].

Мужской пол, ВИЧ-инфекция и принадлежность к афроамериканцам. Сообщалось, что происхождение является независимым предиктором смертности у пациентов в возрасте 0-49 лет. У пациентов в возрасте > 50 лет только пожилой возраст был связан со снижением выживаемости [53]. Кроме того, было установлено, что ECOG > 3 и мультифокальные поражения являются значимыми независимыми неблагоприятными прогностическими маркерами для лимфом [59]. Также было выявлено инфратенториальное расположение и большой объем опухоли ($> 11,4$ см³), которые связаны с плохой выживаемостью, соответственно [51]. CXCL13 и наличие анемии также были признаны плохими прогностическими маркерами при лимфомах [28]. Кроме того, пациенты с EBV-положительной лимфомой имели более короткую выживаемость, чем пациенты с EBV-отрицательной лимфомой. В предыдущем исследовании наиболее важными прогностическими факторами, связанными с более высоким риском прогрессирования, были генотип ABCB1 rs1045642 CC, статус эффективности ECOG > 2 и пожилой возраст [56]. Также было показано, что повышенный уровень IL-10 CSF и фосфорилирование STAT3 связаны с худшим прогнозом [58]. Кроме того, как продемонстрировала иммуногистохимия, одновременная экспрессия тус и bcl-2, также известная как лимфома с двойной экспрессией, была связана с низкой выживаемостью. Аберрации гена Bcl-2, двойное попадание гена bcl-2/c-тус и перестройки bcl-6 также были связаны с неблагоприятными исходами. Кроме того, уровни экспрессии MUM1, циклина D2, p53, CD5, FOXP1, ICAM1, HLA-DR и bcl-2 были связаны с плохим прогнозом. Сильная положительность FOXP1,

сверхэкспрессия тус и bcl-2, транслокации bcl-6 и высокий индекс Ki-67 были связаны с неблагоприятным прогнозом в предыдущем исследовании. Такано и др. [52] сообщили, что мутации MyD88 чаще встречались у пожилых пациентов и были связаны с плохим прогнозом. Однако другое предыдущее исследование показало, что мутации MyD88 не были связаны с изменением выживаемости, тогда как мутации CD79b были связаны с улучшением выживаемости [52]. Уровни экспрессии опухоли активированного STAT6 и повышенные уровни CSF IL-4 и IL-10 были предложены в качестве потенциальных неблагоприятных прогностических биомаркеров для лимфом [34]. $\beta 2$ -МГ сыворотки ($\geq 1,8$ г/мл) может быть связано с более короткой выживаемостью при лимфоме [22]. Также сообщалось, что опухолевая экспрессия PD-L1 (TPD-L1) и количество PD-1+ TIL были независимыми прогностическими факторами для лимфом. tPD-L1+ пациенты с небольшим количеством CD8+ или PD-1+ TILs демонстрировали худший прогноз, тогда как tPD-L1 - пациенты с большим количеством CD8+ или PD-1+ TILs показал лучший результат-нозис. Примечательно, что при лимфомах, связанном с ВИЧ, было обнаружено, что количество CD4 и вирусная нагрузка РНК ВИЧ коррелируют с выживаемостью [15].

Заключение.

Контроль и профилактика гематологических злокачественных новообразований требует лучшего понимания происхождения заболеваний. Избегание воздействия факторов, определяющих риск, приведет к снижению риска развития рака. То немногое, что мы знаем о факторах риска, еще не превратилось в последовательные попытки предотвратить гематологические злокачественные новообразования. Однако можно сделать некоторые общие заключения. Избегание воздействия радиации и бензола снизит риск лейкемии. Запрет или ограничение использования хлорорганических соединений может в долгосрочной перспективе привести к снижению заболеваемости нехлджинской лимфомой. Около 20% случаев острого миелоидного лейкоза у взрослых связаны с курением, и поэтому здесь возможна профилактика. Наконец, более современные и усовершенствованные методы лечения рака, скорее всего, приведут к снижению частоты вторичных опухолей.

***Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.*

***Конфликт интересов** – авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов.*

***Финансирование** – не проводилось.*

Литература:

1. Alter B.P. Fanconi anemia and the development of leukemia // Best Practice & Research Clinical Haematology. 2014. № 3–4 (27). С. 214–221.
2. Berndt S.I. et al. Genome-wide association study identifies multiple risk loci for chronic lymphocytic leukemia // Nature genetics. 2013. № 8 (45). С. 868–876.
3. Binder A.F., Brody J.D. Non-Hodgkin Lymphoma // Oncology. 2021. С. 342–353.
4. Cambuzzi E. Primary Intra-Axial Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Immunocompetent Patients: Clinical Impact

of Molecular Analysis and Histogenetic Evaluation // World neurosurgery. 2020. (134). C. 215–220.

5. *Chen C. et al.* Contrast-Enhanced MRI Texture Parameters as Potential Prognostic Factors for Primary Central Nervous System Lymphoma Patients Receiving High-Dose Methotrexate-Based Chemotherapy // Contrast media & molecular imaging. 2019. (2019). C. 1–6.

6. *Chihara D. et al.* New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy // Expert review of anticancer therapy. 2015. № 5 (15). C. 531–544.

7. *Cho I. et al.* Serum levels of soluble programmed death-ligand 1 (sPD-L1) in patients with primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma // BMC cancer. 2020. № 1 (20). C. 1–11.

8. *Davis A.S., Viera A.J., Mead M.D.* Leukemia: an overview for primary care // American family physician. 2014. № 9 (89). C. 731–738.

9. *Diller L.* Clinical practice. Adult primary care after childhood acute lymphoblastic leukemia // The New England journal of medicine. 2011. № 15(365). C. 1417–1424.

10. *Dinardo C.D. et al.* Evaluation of patients and families with concern for predispositions to hematologic malignancies within the Hereditary Hematologic Malignancy Clinic (HHMC) C. 1–26.

11. *Fallah J., Qunaj L., Olszewski A. J.* Therapy and outcomes of primary central nervous system lymphoma in the United States: analysis of the National Cancer Database // Blood advances. 2016. № 2 (1). C. 112–121.

12. *Fritsch K. et al.* High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study) // Leukemia. 2017. № 4 (31). C. 846–852.

13. *Glass J. et al.* Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227 // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016. № 14 (34). C. 1620–1625.

14. *Godley L. A., Shimamura A.* Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance // Blood. 2017. № 4 (130). C. 424–432.

15. *Gopal S. et al.* Clinical presentation, treatment, and outcomes among 65 patients with HIV-associated lymphoma treated at the University of North Carolina, 2000–2010 // AIDS research and human retroviruses. 2012. № 8 (28). C. 798–805.

16. *Graham M.S., DeAngelis L.M.* Improving outcomes in primary CNS lymphoma // Best practice & research. Clinical haematology. 2018. № 3 (31). C. 262–269.

17. *Hoang-Xuan K. et al.* Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology // The Lancet. Oncology. 2015. № 7 (16). C. e322–e332.

18. *Hochberg J. et al.* NHL in adolescents and young adults: A unique population // Pediatric blood & cancer. 2018. № 8 (65). C. 1–10.

19. *Hochberg J., Cairo M. S.,* §||† ‡ Lymphoma in Adolescents and Young Adults Current Perspectives 2018.

C. 285–300.

20. *Houillier C. et al.* Rituximab, methotrexate, procarbazine, vincristine and intensified cytarabine consolidation for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in the elderly: a LOC network study // Journal of neuro-oncology. 2017. № 2 (133). C. 315–320.

21. *Hulegardh E. et al.* Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry // American journal of hematology. 2015. № 3 (90). C. 208–214.

22. *Hyung J. et al.* Beta-2 microglobulin as a prognostic factor of primary central nervous system lymphoma // Blood research. 2019. № 4 (54). C. 285–288.

23. *Julliusson G. et al.* Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed // Blood. 2012. № 17 (119). C. 3890–3899.

24. *Kasenda B. et al.* First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)--a systematic review and individual patient data meta-analysis // Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015. № 7 (26). C. 1305–1313.

25. *Kirtane K., Lee S.J.* Racial and ethnic disparities in hematologic malignancies // Blood. 2017. № 15 (130). C. 1699–1705.

26. *Kondo E. et al.* High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Primary Central Nervous System Lymphoma: Data From the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation Registry // Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2019. № 5 (25). C. 899–905.

27. *Langner-Lemercier S. et al.* Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network // Neuro-oncology. 2016. № 9 (18). C. 1297–1303.

28. *Le M. et al.* Pretreatment Hemoglobin as an Independent Prognostic Factor in Primary Central Nervous System Lymphomas // The oncologist. 2019. № 9 (24). C. 898–904.

29. *Lim T. et al.* Primary CNS lymphoma other than DLBCL: a descriptive analysis of clinical features and treatment outcomes // Annals of hematology. 2011. № 12 (90). C. 1391–1398.

30. *Makino K. et al.* Prognostic impact of completion of initial high-dose methotrexate therapy on primary central nervous system lymphoma: a single institution experience // International journal of clinical oncology. 2015. № 1 (20). C. 29–34.

31. *Marcucci F., Mele A.* Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities // Blood. 2011. № 6 (117). C. 1792–1798.

32. *Mendez J. S. et al.* The elderly left behind--changes in survival trends of primary central nervous system lymphoma over the past 4 decades // Neuro-oncology. 2018. № 5 (20). C. 687–694.

33. *Meulen M. Van Der et al.* Improved survival in primary central nervous system lymphoma up to age 70 only: a population-based study on incidence, primary treatment and survival in the Netherlands, 1989–2015 //

Leukemia. 2017. № 8 (31). С. 1822–1825.

34. *Mondello P. et al.* STAT6 activation correlates with cerebrospinal fluid IL-4 and IL-10 and poor prognosis in primary central nervous system lymphoma // *Hematological oncology*. 2020. № 1 (38). С. 106–110.

35. *Nakasu Y. et al.* Response-adapted treatment with upfront high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation rescue or consolidation phase high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma: a long-term mono-center study // *SpringerPlus*. 2016. № 1 (5). С. 1–10.

36. *Nayak L. et al.* Late relapse in primary central nervous system lymphoma: clonal persistence // *Neuro-oncology*. 2011. № 5 (13). С. 525–529.

37. *Niparuck P. et al.* Treatment outcome and prognostic factors in PCNSL // *Diagnostic pathology*. 2019. № 1 (14). С. 1–8.

38. *Noh J. Y. et al.* Immunotherapy in Hematologic Malignancies: Emerging Therapies and Novel Approaches // *International journal of molecular sciences*. 2020. № 21 (21). С. 1–22.

39. *O'Brien M.M., Seif A.E., Hunger S.P.* Acute Lymphoblastic Leukemia in Children // *The New England journal of medicine*. 2015. № 16 (373). С. 4939–5015.

40. *O'Neill B.P. et al.* The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *American journal of hematology*. 2013. № 12 (88). С. 997–1000.

41. *Omuro A. et al.* Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial // *The Lancet. Haematology*. 2015. № 6 (2). С. e251–e259.

42. *Phillips E.H., Fox C.P., Cwynarski K.* Primary CNS lymphoma // *Current hematologic malignancy reports*. 2014. № 3 (9). С. 243–253.

43. *Pulczynski E.J. et al.* Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group // *Haematologica*. 2015. № 4 (100). С. 534–540.

44. *Rafei H., DiNardo C.D.* Hereditary myeloid malignancies // *Best practice & research. Clinical haematology*. 2019. № 2 (32). С. 163–176.

45. *Rogena E.A. et al.* A review of the trends of lymphomas in the equatorial belt of Africa y;z // *Hematological Oncology*. 2011. (29). С. 111–115.

46. *Roth P. et al.* Outcome of elderly patients with primary CNS lymphoma in the G-PCNSL-SG-1 trial // *Neurology*. 2012. № 9 (79). С. 890–896.

47. *Savage S.A., Dufour C.* Classical inherited bone

marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia // *Seminars in Hematology*. 2017. № 2 (54). С. 105–114.

48. *Shankland MB ChB K.R. et al.* Seminar Non-Hodgkin lymphoma // *www.thelancet.com*. 2012. (380). С. 848–57.

49. *Slager S.L. et al.* Genetic susceptibility to chronic lymphocytic leukemia // *Seminars in hematology*. 2013. № 4 (50). С. 296–302.

50. *Slager S.L. et al.* Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project // *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 2014. № 48 (2014). С. 41–51.

51. *Tabouret E. et al.* Patterns of response and relapse in primary CNS lymphomas after first-line chemotherapy: imaging analysis of the ANOCEF-GOELAMS prospective randomized trial // *Neuro-oncology*. 2017. № 3 (19). С. 422–429.

52. *Takano S. et al.* MyD88 Mutation in Elderly Predicts Poor Prognosis in Primary Central Nervous System Lymphoma: Multi-Institutional Analysis // *World neurosurgery*. 2018. (112). С. e69–e73.

53. *Villano J.L. et al.* Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma // *British journal of cancer*. 2011. № 9 (105). С. 1414–1418.

54. *Weller M. et al.* Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm // *Neuro-oncology*. 2012. № 12 (14). С. 1481–1484.

55. *Werff Ten Bosch J. Van Der, Akker M. Van Den* Genetic predisposition and hematopoietic malignancies in children: Primary immunodeficiency // *European Journal of Medical Genetics journal*. 2016. С. 1–7.

56. *Wu T. et al.* The role of ABCB1 polymorphism as a prognostic marker for primary central nervous system lymphoma // *Annals of hematology*. 2019. № 4 (98). С. 923–930.

57. *Yang Q. P. et al.* Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution // *Diagnostic pathology*. 2011. № 1 (6). С. 1–7.

58. *Yang X. et al.* STAT3 Activation Is Associated with Interleukin-10 Expression and Survival in Primary Central Nervous System Lymphoma // *World neurosurgery*. 2020. (134). С. e1077–e1084.

59. *Yuan X. G. et al.* Primary central nervous system lymphoma in China: a single-center retrospective analysis of 167 cases // *Annals of hematology*. 2020. № 1 (99). С. 93–104.

60. *Cancer Statistics Review, 1975-2011 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review [Электронный ресурс]. URL: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/ (accessed: 10.11.2021).*

Контактная информация:

Атабаева Алия Калметовна – докторант специальности «Общественное здравоохранение», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071403, г. Семей, ул. Рехтика 41

E-mail: aliyaatabayeva@nao-mus.kz

Телефон: 87753900269