

Диффузная В-крупноклеточная лимфома
с первичной локализацией в яичке

Г. С. Тумян [1], Е. Н. Сорокин [1], А. М. Ковригина [1],
О. П. Трофимова [1], О. Л. Тимофеева [2], Д. А. Быков [3],
Н. Н. Тупицын [1], И. В. Поддубная [2], Д. Ш. Османов [1]

Primary testicular diffuse large
B-cell lymphoma

G. Tumyan [1], E. Sorokin [1], A. Kovrigina [1],
O. Trofimova [1], O. Timofeeva [2], D. Bykov [3],
N. Tupitsyn [1], I. Poddubnaya [2], D. Osmanov [1]

SUMMARY

Testicular diffuse large B-cell lymphoma (TDLBCL) is a rare presentation of extranodal lymphoma with poor prognosis and high incidence of CNS and contralateral testis relapses. This study was designed to determine response and outcome of 27 patients with TDLBCL, treated at the N. N. Blokhin Cancer Research Center in 1992–2007. All patients received combined treatment of CHOP, 14 (52 %) had addition rituximab (R-CHOP), intrathecal methotrexate (68 %) and scrotal radiotherapy (44 %). 23 pts (85 %) achieved a complete response (CR), 3-years progression free survival (PFS) was 40 % with median 20 months, overall survival (OS) — 57 % with median 48 months. 11 pts experienced a relapse in multiple extranodal sites, 5 of them had CNS and 4 contralateral testis involvement. Addition of rituximab (R-CHOP vs CHOP) improves the outcome — CR were 100 and 69 %, 2-y PFS 66 and 35 % respectively. No testicular relapse was observed in patients receiving scrotal radiation. The results showed, that R-CHOP with complete CNS and scrotal prophylaxis improves the outcome of TDLBCL, induce, but not eliminated fully CNS relapse.

Keywords:

diffuse large B-cell lymphoma, testis.

[1] Russian Cancer Research Center, Moscow

[2] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

[3] Moscow Medical Academy, Moscow

Контакты: gaytum@mail.ru

Принято в печать: 28 августа 2008 г.

РЕФЕРАТ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) с первичной локализацией в яичке характеризуется крайне неблагоприятным течением с частым метастазированием в ЦНС, контралатеральное яичко и другие экстранодальные органы. Нами проанализированы результаты лечения и исход 27 больных ДВКЛ яичка, находившихся на лечении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина с 1992 по 2007 г. Все больные получали химиотерапию по схеме СНОР в стандартном режиме, у 14 (52 %) больных к системной химиотерапии был добавлен ритуксимаб (R-СНОР). С целью профилактики поражения ЦНС 18 (68 %) пациентам выполнялись интратекальные введения 12 мг метотрексата, 12 (44 %) больным проводилась лучевая терапия на область мошонки и регионарных лимфоузлов. Полные ремиссии были достигнуты у 23 (85 %) больных, 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 40 % (медиана 20 мес.), общая выживаемость — 57 % (медиана 48 мес.). У 11 из 13 пациентов в процессе прогрессирования или рецидива заболевания выявлено поражение экстранодальных зон, причем у 5 больных — поражение ЦНС, у 4 — вовлечение контралатерального яичка (всем 4 больным не была проведена лучевая терапия на мошонку). Единственным фактором, достоверно влияющим на эффективность лечения, явилось добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии. Полные ремиссии были достигнуты у всех 14 (100 %) больных, получавших лечение по схеме R-СНОР, и у 9 (69 %) больных на программе СНОР, а 2-летняя бессобытийная выживаемость составила соответственно 66 (медиана 55 мес.) и 35 % (медиана 14 мес.). Применение комбинированных программ лечения, включающих R-СНОР, профилактическое интратекальное введение метотрексата и облучение мошонки, позволили существенно улучшить общие результаты лечения за счет уменьшения числа рецидивов, однако риск метастазирования в ЦНС остается высоким.

Ключевые слова

диффузная В-крупноклеточная лимфома, яичко.

ВВЕДЕНИЕ

Первичная лимфома яичка относится к редким заболеваниям. Она составляет примерно 5 % всех опухолей яичка и 1–2 % неходжкинских лимфом. Однако это наиболее распространенный тип опухолевого поражения яичка у мужчин пожилого возраста. При этой локализа-

ции в большинстве случаев диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ), в литературе встречаются лишь единичные описания других вариантов лимфопролиферативных заболеваний с первичным вовлечением яичка (лимфома Беркитта, лимфобластная лимфома, плазмоцитомы, Т-клеточная лимфома).^{1–3} По данным

[1] РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

[2] РМА ПО МЗ РА, Москва

[3] ММА им. И. М. Сеченова, Москва

большинства исследователей, лимфома яичка относится к наиболее неблагоприятному варианту экстранадальных лимфом с тенденцией к раннему метастазированию по другим органам: 5-летняя выживаемость больных не превышает 50 %. Наиболее частой зоной диссеминации является ЦНС, контралатеральное яичко.^{4,5}

Современные программы лечения этой категории больных включают антрациклинсодержащие схемы химиотерапии, профилактику поражения ЦНС и лучевое воздействие на органы мошонки. Применение перечисленных выше комбинированных программ терапии позволяет увеличивать 3-летнюю выживаемость до 88 %, однако частота рецидивов остается высокой. По-видимому, существуют некоторые биологические особенности при первичной локализации лимфомы в яичке, которые определяют темпы и пути ее метастазирования.^{5,6} Ряд исследовательских центров предлагает различные пути повышения эффективности лечения, в частности применение высоких доз метотрексата для предотвращения рецидивов в ЦНС и добавление ритуксимаба к системной химиотерапии для улучшения общего контроля над болезнью.⁷

Пожилкой возраст больных, редкость патологии, биологические особенности опухоли и крайне неблагоприятный прогноз заболевания указывают на чрезвычайную актуальность проблемы и необходимость дальнейшего изучения этого экстранадального варианта диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина РАМН с 1992 по 2007 г. наблюдалось 34 больных ДВКЛ с поражением яичка. Медиана возраста пациентов составила 62 года (34–79 лет). Первичный очаг опухолевого роста располагался в яичке, и диагноз у всех больных был установлен после орхэктомии (у одного больного выполнена билатеральная орхэктомия). Морфоиммунологическая диагностика варианта ДВКЛ проведена в соответствии с критериями, изложенными в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2001).⁸ Из дальнейшего анализа исключено 7 больных, которые после орхэктомии не получили адекватного лечения и/или не находились под динамическим наблюдением РОНЦ.

Распределение по стадиям проводилось согласно рекомендациям по стадированию экстранадальных лимфом. Изолированное уни- или билатеральное поражение яичка с/без вовлечения семенного канатика рассматривается как стадия IЕ, увеличение абдоминальных, пахово-подвздошных узлов — IЕ стадия. Больные с IЕ и IV стадиями объединены в одну группу и обозначены как IV стадия заболевания. В зависимости от числа неблагоприятных факторов (0–1 vs 2 vs 3 vs 4–5), входящих в систему международного прогностического индекса (МПИ), больные были разделены на группы низкого, промежуточного низкого, промежуточного высокого и высокого риска раннего прогрессирования. Результаты лечения оценивались в соответствии с международными критериями ответа опухоли на лечение.⁹ Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

В настоящем исследовании 18 (67 %) больных при первичном обращении имели локализованную IЕ–IЕ стадию заболевания, причем у трех диагностировано билатеральное поражение яичка. Чаще всего в опухолевый процесс были вовлечены абдоминальные лимфоузлы (17 больных, 63 %), у 7 (25 %) больных выявлены массивные опухолевые поражения. У 9 (33 %) пациентов к моменту диагностики определялся распространенный опухолевый процесс с поражением

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с диффузной В-крупноклеточной лимфомой с первичной локализацией в яичке

Параметр	Число больных (n = 27)	
	абс.	%
Стадия заболевания		
IЕ–IЕ	18	67
IV	9	33
Нодальные поражения		
Лимфатические узлы выше диафрагмы	3	11
Лимфатические узлы ниже диафрагмы	18	67
Экстранадальные поражения		
Легочная ткань	2	7
Почки	2	7
Надпочечники	2	7
Мягкие ткани	3	11
ЦНС	1	4
Билатеральное яичко	3	11
Поражение 3 зон и более	8	30
Вовлечение костного мозга	0	0
Массивное поражение (≥ 10 см)	7	25
Наличие В-симптомов	3	11
ЛДГ ≥ 450 ЕД/л	12	44
МПИ		
0–1	13	48
2	7	26
3	2	7
4–5	5	19

шейных и медиастинальных лимфатических узлов (3), почек (2), надпочечников (2), легочной ткани (2), ЦНС (1), мягких тканей (3). У 9 (36 %) больных определялись 3 зоны опухолевого поражения и более. Ни у одного из 27 обследованных не было диагностировано поражение костного мозга. Симптомы интоксикации наблюдались редко (11 %), примерно у 50 % больных имелось повышение активности ЛДГ (44 %). Большинство пациентов (74 %) входило в группу низкого и промежуточно-низкого риска раннего прогрессирования согласно МПИ.

Все 27 больных получали химиотерапию по схеме СНОР в стандартном режиме (от 3 до 8 курсов, в среднем 6 курсов). У 14 (52 %) больных к системной химиотерапии были добавлены моноклональные анти-CD20-антитела (Мабтера) в дозе 375 мг/м² за день до начала химиотерапии (R-СНОР). С целью профилактики поражения ЦНС 18 (68 %) пациентам выполнялись интратекальные введения 12 мг метотрексата в 1-й день каждого курса, 12 (44 %) больным проводилась лучевая терапия.

При IЕ стадии больные получали профилактическое адьювантное облучение мошонки с прямого переднего поля электронным пучком энергией 9–12 МэВ на линейных ускорителях электронов или прямым передним полем на гамма-терапевтическом аппарате «РОКУС» (схемы подведения дозы: 25 Гр за 10–15 фракций или 30 Гр за 15 фракций). При IЕ стадии заболевания облучение мошонки дополнялось лучевой терапией на зоны пораженных лимфатических узлов. При облучении парааортальных лимфатических узлов верхняя граница поля — уровень Th_x (может быть и выше в зависимости от локализации узлов), нижняя — на уровне L_{IV}. При облучении подвздошных лимфатических узлов нижней границей поля является верхний уровень запирающего отверстия, при поражении паховых лимфатических узлов — граница на 5 см ниже указанной линии, у больных с поражением левого яичка в зону облучения включаются также лимфатические узлы ворот левой почки. Доза лучевой терапии у больных при достижении полной ремиссии после химиотерапии составляла 30–35 Гр за 15–20 фракций, с неуверенной

полной или частичной ремиссией — 35–40 Гр за 20 фракций. Для определения локализации пораженных узлов использовалось КТ-планирование. Облучение парааортальных и подвздошных лимфатических коллекторов проводилось на линейных ускорителях электронов с фотонами 6 МэВ и более с двух противоположащих переднезадних полей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полные ремиссии были достигнуты у 23 (85 %) больных, у 4 пациентов выявлено прогрессирование заболевания на фоне терапии. В сроки наблюдения от 5 до 58 мес. у 9 (39 %) больных с полной ремиссией развились рецидивы. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 51 % при медиане выживаемости 42 мес. Необходимо отметить, что у 11 из 13 пациентов в процессе прогрессирования или рецидива заболевания выявлено поражение экстранодальных зон, причем у 5 больных диагностировано поражение ЦНС и у 4 — вовлечение контралатерального яичка. 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 40 % (медиана 20 мес.), общая выживаемость — 57 % (медиана 48 мес.). От прогрессирования заболевания умерло 8 пациентов в срок от 5 до 58 мес.

Изучено влияние различных клинических и лабораторных параметров (симптомы интоксикации, стадия распространения процесса, активность ЛДГ, МПИ, наличие больших опухолевых масс, большое число зон поражения) на непосредственные и отдаленные результаты лечения, однако из-за небольшого числа наблюдений говорить о статистических различиях затруднительно. Тем не менее у больных промежуточно-высокой или высокой группы риска 2-летняя бессобытийная выживаемость составила 33 % при медиане 9 мес., в то время как в группе низкого или промежуточно-низкого риска этот показатель равнялся 53 % при медиане выживаемости 26 мес. ($p = 0,03$) (рис. 1). Единственным фактором, достоверно влияющим на эффективность лечения в целом, явилось добавление Мабтеры к стандартной химиотерапии (рис. 2).

Полные ремиссии были достигнуты у всех 14 (100 %) больных, получавших лечение по схеме R-CHOP, и у 9 (69 %) больных на программе CHOP ($p = 0,025$). 2-летняя бессобытийная выживаемость составила соответственно 66 % при медиане 55 мес. и 35 % при медиане 14 мес. ($p = 0,05$) (см. рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке относится к редким формам экстранодальных лимфом и встречается в основном у лиц пожилого возраста. Все доступные в литературе данные касаются небольшого числа наблюдений, единственным крупным исследованием (373 больных из 22 центров) является ретроспективный анализ международной кооперативной группы по изучению экстранодальных лимфом (IELSG — International Extranodal Lymphoma Study Group).¹⁰ Орхэктомию является диагностической операцией и вместе с тем первым этапом в лечении лимфомы яичка. В литературе представлены описания случаев, когда больным после орхэктомии не проводилось дополнительного лечения. Так, согласно данным IELSG, 36 больных с IE стадией в полной ремиссии после хирургического вмешательства отказались от дальнейшего лечения, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составила лишь 12 мес.¹⁰ В нашем наблюдении у 5 (19 %) из 27 больных после орхэктомии был ошибочно установлен диагноз семиномы, что повлекло за собой от-

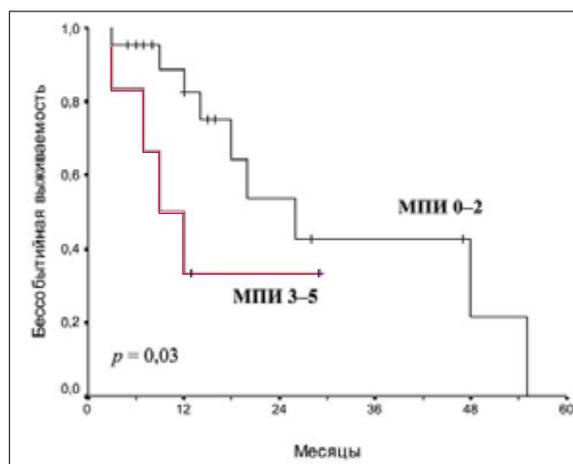


Рис. 1. Бессобытийная выживаемость больных ДВКЛ яичка в зависимости от МПИ

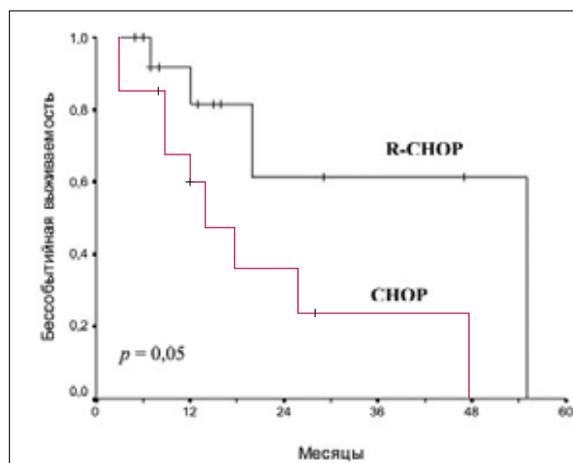


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость больных ДВКЛ яичка в зависимости от метода лечения (R-CHOP vs CHOP)

срочку в начале терапии. У всех больных в срок от 3 до 5 мес. выявились признаки прогрессирования заболевания. Таким образом, несмотря на отсутствие проявлений болезни после орхэктомии, при ДВКЛ яичка всем больным показано немедленное начало противоопухолевой терапии.

Большинство больных с лимфомой яичка при первом обращении имеют ранние стадии заболевания (по данным разных авторов, от 65 до 89 %). В нашем исследовании у 67 % больных диагностирована IE–IIЕ стадия. Однако, несмотря на локальный характер поражения, удовлетворительное общее соматическое состояние, отсутствие симптомов интоксикации (по данным литературы, примерно у 90 % больных, по нашим данным — у 89 %), более чем у 50 % больных в короткие сроки развиваются рецидивы. 5-летняя выживаемость без прогрессирования, по данным разных авторов, составляет от 20 до 48 %.^{6,11} В нашем исследовании 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 40 %.

Особенностью ДВКЛ с первичной локализацией в яичке является высокий процент рецидивов с вовлечением других экстранодальных органов и систем, причем некоторые авторы обращают внимание, что безрецидивная выживаемость этой категории больных не выходит на плато, что характерно для нодальных ДВКЛ, при которых 80 % рецидивов развиваются в течение первых 2 лет. Так, S. Hasselblom и соавт.¹² подчеркивают, что рецидивы лимфомы яичка диагностируются на всех сроках 10-летнего наблюдения боль-

ных. По данным IELSG, при медиане наблюдения 90 мес. у 195 (52 %) из 373 пациентов развились рецидивы, причем в 71 % случаев (139 больных) выявляются поражения висцеральных органов.¹⁰ В нашем исследовании у 7 из 9 больных с рецидивами определялись экстранодальные поражения.

Другой особенностью ДВКЛ этой локализации является **частое вовлечение в процесс контралатерального яичка**, причем результаты многочисленных исследований показывают, что частота таких рецидивов достоверно ниже у больных, которым проводилось облучение органов мошонки. Так, по данным IELSG, лучевая терапия в комбинации с химиотерапией достоверно увеличивает 5-летнюю выживаемость без прогрессирования (36 vs 70 %) и общую выживаемость больных (38 vs 66 %), при этом риск рецидива в контралатеральное яичко у больных, не получавших лучевую терапию, составляет к 3 годам 15 % и возрастает при дальнейшем наблюдении до 45 %.¹⁰ По нашим данным, лучевая терапия была проведена 12 больным и ни у одного из них не было рецидивов в контралатеральном яичке. В то же время у 4 из 15 пациентов, не получавших лучевую терапию, диагностировано опухолевое поражение второго яичка в процессе прогрессирования или рецидива заболевания.

Наибольшую проблему при лимфоме яичка представляет **высокий процент метастазирования в ЦНС**. Так, согласно R. Fonsesa,¹³ частота рецидивов в ЦНС составляет 21 % (13 из 62 больных), причем у 8 из 13 больных это является единственной зоной метастазирования. По данным ряда авторов,^{5,14,15} высокий МПИ или наличие определяющих его параметров (высокая активность ЛДГ, IV стадия, плохой общий статус, более 1 экстранодальной зоны поражения) являются независимыми неблагоприятными факторами, обуславливающими возможность вовлечения ЦНС.

Включение интратекального профилактического введения метотрексата (и/т МТХ) в программы лечения больных ДВКЛ яичка не решает до конца проблему метастазирования в ЦНС. Так, H. Zouhair и соавт.¹⁶ описывают одинаковое число рецидивов в ЦНС в группе больных, получавших и не получавших и/т МТХ. В нашем исследовании 4 из 5 больных с вовлечением ЦНС получали профилактическое введение и/т МТХ. Возможно, это связано с тем, что при лимфоме яичка поражение ЦНС может протекать как по типу нейролейкемии, так и вовлекать в опухолевый процесс собственно вещество мозга без поражения оболочек. По данным IELSG,¹⁰ из 56 рецидивов в ЦНС у больных с лимфомой яичка только в 13 случаях обнаружено вовлечение оболочек мозга.

Поскольку риск возникновения лимфомы в ЦНС сопряжен с общим риском рецидивирования заболевания, кажется очевидным, что применение более эффективных режимов системного воздействия, в частности R-СНОР или использование высоких доз метотрексата, может уменьшить общую частоту неудач лечения и, как следствие, предотвратить рецидивы в ЦНС.

Крупное контролируемое исследование GELA (Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) показало, что 5-летняя выживаемость без прогрессирования всей когорты пожилых больных ДВКЛ (399 пациентов), которые получали лечение по программе 8 СНОР или 8 R-СНОР, составила 49 и 69 % соответственно.¹⁷ Результаты проведенного анализа наглядно демонстрируют, что добавление Мабтеры к стандартной схеме СНОР достоверно уменьшает частоту рецидивов и увеличивает выживаемость всей популяции пожилых больных ДВКЛ. Однако распространяется ли это преимущество Мабтеры на уменьшение частоты рецидивов в ЦНС, что особенно важно при локализации лимфомы в яичке?

Для ответа на этот вопрос P. Feugier и соавт.¹⁸ анализировали частоту поражения ЦНС в группе 399 больных, по-

лучавших лечение по схеме СНОР и R-СНОР. Оказалось, что применение Мабтеры не уменьшило частоту рецидивов в ЦНС (11 в группе R-СНОР и 9 в группе СНОР). Возможно, это связано с плохим проникновением Мабтеры через гематоэнцефалический барьер. Тем не менее в группе R-СНОР у 3 из 11 больных с рецидивами диагностировано только изолированное поражение ЦНС, что имело благоприятный исход, в то время как все остальные больные с генерализованным рецидивом в обеих группах погибли в течение 4 мес. В нашем исследовании рецидивы в ЦНС диагностированы у 5 больных (3 в группе R-СНОР и 2 в группе СНОР). Все больные умерли от прогрессирования заболевания в срок от 3 до 20 мес.

T. Batchelot и соавт. представили результаты лечения 4 больных с лимфомой яичка, у которых развились изолированные рецидивы в ЦНС.¹⁹ Все пациенты находятся в полной ремиссии после лечения высокими дозами метотрексата. H. Tilly и соавт.²⁰ сообщили данные рандомизированного исследования по сравнению результатов лечения пожилых больных ДВКЛ по схеме СНОР и ACVBP (последняя схема включает высокие дозы метотрексата, цитозара, ифосфамида, этопозида и интратекальное введение метотрексата). Результаты лечения по схеме ACVBP ассоциируются с лучшими показателями общей и бессобытийной выживаемости, а также меньшей частотой поражения ЦНС при сравнении с группой контроля (26/312 vs 9/323), однако **число изолированных рецидивов в ЦНС не различалось** в двух сравниваемых группах.

Итак, анализируя полученные результаты, можно заключить, что применение интенсивных режимов лечения при ДВКЛ улучшает общий контроль над болезнью и уменьшает число **генерализованных рецидивов с вовлечением ЦНС**.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения нового проспективного клинического исследования IELSG-10 по лечению больных ДВКЛ яичка. Программа терапии состояла из 6–8 курсов R-СНОР, 4 доз и/т МТХ, облучения мошонки в дозе 30 Гр и вовлеченных регионарных лимфатических узлов в дозе 30–36 Гр. На последней, 10-й Международной конференции по злокачественным лимфомам²¹ были доложены заключительные результаты анализа. В исследование вошло 53 больных с IЕ–IIE стадией заболевания (медиана возраста 64 года). При медиане наблюдения 42 мес. 3-летняя выживаемость без прогрессии и общая выживаемость составили 77 и 86 % соответственно. У 7 (17 %) больных выявлены рецидивы: 2 нодальных, 3 экстранодальных рецидива и 2 рецидива в ЦНС (1 изолированный по лептоменингеальному типу и 1 генерализованный). Ни в одном случае не было вовлечения контралатерального яичка.

Полученные данные совпадают с результатами анализа, проведенного в РОНЦ: у всех 14 больных, получавших лечение по схеме R-СНОР, были достигнуты полные ремиссии, 2-летняя бессобытийная выживаемость и общая выживаемость составили соответственно 66 (медиана 55 мес.) и 80 % (медиана 58 мес.). Вовлечения контралатерального яичка у больных, получавших лучевую терапию, не отмечено, однако у 3 больных выявлен рецидив с поражением ЦНС.

Таким образом, **добавление Мабтеры** к стандартной химиотерапии СНОР значительно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения, уменьшая число экстранодальных рецидивов. В свою очередь, облучение мошонки полностью решило проблему вовлечения контралатерального яичка. Профилактическое введение и/т МТХ уменьшает число рецидивов в ЦНС, скорее всего, за счет контроля микрометастазов в оболочках, но не способно полностью предотвратить метастазирования в собственно паренхиму головного мозга. Полученные результаты послужили основанием

для инициации нового клинического исследования IELSG, в котором к уже существующей схеме лечения больных ДВКЛ яичка добавляли в качестве консолидации эффекта введение высоких доз метотрексата.

Необходимо отметить, что анализ эффективности различных программ лечения идет параллельно с изучением биологических особенностей лимфомы с первичной локализацией в яичке.^{24,25} Как известно, молекулярно-генетический анализ опухолевой ткани при ДВКЛ выявил различия в профиле экспрессии ключевых генов, на основании которых были идентифицированы два основных подтипа ДВКЛ. Это лимфома из **В-клеток герминального центра** (germinal center B-cell like type — GCB), при которой опухолевые клетки экспрессируют большинство генов, характерных для экспрессии нормальных В-клеток герминального центра (CD10, BCL6, SERPINA9, GCET2). Этот подтип лимфомы ассоциируется с благоприятным течением заболевания: 5-летняя выживаемость больных составляет 60 %. Второй подтип ДВКЛ по профилю экспрессии генов относится к **активированным В-клеткам крови** (activated B-cell — ABC), для которых характерна высокая экспрессия семейства ядерных транскрипционных факторов (NF-κB), при этом подтипе 5-летняя выживаемость больных не превышает 35 %. Иммуногистохимический анализ опухолевой ткани у 35 пациентов с лимфомой яичка, проведенный S. Hasselblom и соавт., показал, что только у 31 % больных выявлен благоприятный GCB-фенотип лимфомы.¹²

М. Voortman и соавт.²² провели анализ опухолевой ткани у 22 больных ДВКЛ яичка. У 14 больных был выявлен ABC-подвариант лимфомы, у 8 — иммуногистохимически определялась коэкспрессия антигенов CD10 и MUM1, что не позволяло точно идентифицировать фенотип лимфомы. Однако проведенный анализ профиля экспрессии генов ДНК и изучение соматических гипермутаций в варибельных участках генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов под-

твердили постгерминальное происхождение лимфомы у всех 22 больных.

В нашем исследовании у 10 больных опухоль имела постгерминальное происхождение, в 4 случаях отмечена слабовыраженная очаговая реакция CD10 на 30 % опухолевых клеток, что не может служить основанием для исключения или подтверждения герминального происхождения опухоли. В остальных случаях отсутствие полной панели антигенов, включающей одновременно CD10, BCL6, MUM1, не позволяло с уверенностью говорить о подварианте ДВКЛ.

W.G. Horstmann и соавт.²⁴ изучали специфический профиль экспрессии различных **адгезивных молекул** (CD44, CD49f/VLA-6, CD49d/VLA4) опухолевыми клетками при лимфоме яичка. Оказалось, что опухолевые клетки при этой локализации плохо фиксируются друг к другу, к другим клеткам и собственно к межклеточному остову, предопределяя высокий метастатический потенциал и раннее диссеминирование процесса.

Обобщая полученные данные, можно заключить, что диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке характеризуется крайне неблагоприятным течением с частым метастазированием по экстранодальным органам. Отдельной и наиболее уязвимой зоной является ЦНС, контралатеральное яичко. Комбинированные программы лечения, включающие R-СНОР, профилактическое интраклеточное введение метотрексата и облучение мошонки, позволили существенно улучшить результаты лечения за счет уменьшения числа рецидивов, однако риск метастазирования в ЦНС остается высоким. Изучение иммуногистохимических и молекулярно-биологических особенностей опухолевой ткани при лимфоме яичка, возможно, позволит выделить наиболее неблагоприятную по течению группу больных, которым необходимы с самого начала более агрессивные режимы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Ferry J. A., Harris N. L., Young R. H. et al. Malignant lymphoma of the testis, epididymis and spermatic cord: a clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; 18: 376–90.
- Chan J. K., Tsang W. Y., Lau W. H. et al. Aggressive T/NK cell lymphoma presenting as testicular tumor. *Cancer* 1996; 77: 1198–205.
- Root M., Wang T. Y., Hescok H. et al. Burkitt's lymphoma of the testicle: report of 2 cases occurring in elderly patients. *J. Urol.* 1990; 144: 1239–41.
- Lagrange J. L., Ramaioli A. et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centres. *Ann. Oncol.* 2001; 12(9): 1313–9.
- Darby S., Hancock B. W. Localized non-Hodgkin's lymphoma of the testis: the Sheffield Lymphoma Group experience. *Int. J. Oncol.* 2005; 26(4): 1093–9.
- Shabab N., Doll D. C. Testicular lymphoma. *Semin. Oncol.* 1999; 26: 259–69.
- Sarris A., Vitolo U. et al. Prospective management of primary testicular lymphoma (PTL) with doxorubicin-based chemotherapy, prophylactic intrathecal (IT) methotrexate and radiotherapy (RT) but without rituximab: results from IELSG. *Blood* 2006; Abs. 2454.
- Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Vardiman J. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. — Lyon: IARC Press, 2001. — P. 175–177.
- Cheson B., Horning S., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 1999; 14(4): 1244–53.
- Zucca E., Conconi A., Mughai T., Sarris A. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(1): 20–7.
- Moller M. B., d'Amore F., Chistensen B. E. Testicular lymphoma: A population-based study of incidence, clinicopathological correlation and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, Lyfo. *Eur. J. Cancer* 1994; 30A: 1760–4.
- Hasselblom S., Ridell B., Wedel H. et al. Testicular lymphoma — a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol.* 2004; 43(8): 758–65.
- Fonseca R., habermann T. M., Colgan J. P. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer* 2000; 88(1): 154–61.
- Linassier C., Desablens B., Lefranco T. et al. Stage I-IIe primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis: result of a prospective trial by the GOELAMS Study Group. *Clin. Lymphoma* 2002; 3(3): 167–72.
- Pectasides D., Economopoulos T., Kouvatseas G. et al. Anthracycline-based chemotherapy of primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis: the hellenic cooperative oncology group experience. *Oncology* 2000; 58(4): 286–92.
- Zouhair A., Damien W., Belkacemi M. et al. Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: a multicenter rare cancer network study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 153(93): 652–6.
- Coiffier B., Lepage E. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 235–42.
- Feugier P., Virion J., Tilly H. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 129–33.
- Batchelor T., Leahy N., Kaufman D. High-dose methotrexate for isolated central nervous system relapse in patients with testicular non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Lymphoma* 2001; 2(2): 116–9.
- Tilly H., Coiffier B. Survival advantage of ACVBP regimen over standard CHOP in the treatment of advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The LNH 93-5 study. *Ann. Oncol.* 2002; 13: abstr. 082a.
- Vitolo U., Zucca E. et al. Rituximab CHOP with CNS and contralateral testis prophylaxis improves the outcome of primary testicular lymphoma (PTL): Final results of IELSG10 study. *Ann. Oncol.* 2008; 19(4): abstr. 063.
- Booman M., Douwes J. et al. Primary testicular DBCL have activated B-cell like subtype characteristics. *J. Pathol.* 2006; 210(2): 163–71.
- Rubenstein J., Combs D., Rosenberg J. Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. *Blood* 2003; 101(2): 466–8.
- Horstmann W. G., Timens W. Lack of adhesion molecules in diffuse centroblastic and immunoblastic B cell lymphomas as a contributory factor in malignant behavior. *Virchow's Arch.* 1996; 429(2–3): 83–90.
- Hylant J., Lasota J., Jasinsky M. et al. Molecular pathological analysis of testicular diffuse large cell lymphoma. *Hum. Pathol.* 1998; 29(11): 1231–9.