

Материалы 18-го Российского онкологического конгресса. Гематологическая секция «Первичные экстранодальные лимфомы»

(ноябрь 2014 г., Москва)

ЭКСТРАНОДАЛЬНАЯ ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОМ

А.М. Ковригина, д-р биол. наук (Москва)

Доклад был посвящен патогенезу возникновения третичной лимфоидной ткани в ответ на хроническую антигенную стимуляцию, например, при инфекционных или аутоиммунных заболеваниях. Рассматривались вза-

имосвязь MALT-ткани, IgG4-связанного заболевания и патогенез формирования лимфом на их основе.

В ближайших номерах журнала этой проблеме будет посвящена отдельная публикация.

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ И ЭНДОСОНОГРАФИЧЕСКАЯ СЕМИОТИКА НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

О.А. Малихова, д-р мед. наук (Москва)

Желудок, по мнению большинства исследователей, является наиболее частой локализацией неходжкинских лимфом пищеварительного тракта. Тем не менее эндоскопическая семиотика и диагностика этих поражений разработаны недостаточно. Эндоскопическая картина неходжкинских лимфом желудка изучена у 250 пациентов. У 160 (64 %) больных поражение расценено как первичное, а у 90 (36 %) — как вторичное. Всем пациентам проводилось стандартное видеоэндоскопическое исследование желудка. Оно включало осмотр с увеличением в 115 раз в комплексе с узкоспектральным анализом микрососудистого рисунка слизистой оболочки и подслизистой основы стенки желудка с последующей хромогастроскопией 0,4% раствором индигокармина и эндоскопическим ультразвуковым исследованием. Диагноз лимфомы подтвержден иммуногистохимическим методом.

Согласно нашим наблюдениям, длительность существования гастроэнтерологической патологии до иммуногистохимической верификации опухоли в группе

с первичной лимфомой желудка весьма вариабельна. В течение первых 3 мес. наблюдения диагноз установлен у 30,6 % больных ($n = 49$), в течение 6 мес. — у 18,1 % ($n = 29$), 6–12 мес. — у 15,6 % ($n = 25$). Отдельно следует отметить, что практически у $1/3$ пациентов (27,5 %; $n = 44$) диагноз первичной лимфомы желудка был установлен спустя год от начала наблюдения по поводу гастроэнтерологической патологии.

Макроскопическая форма опухолевого поражения желудка была представлена следующими вариантами: экзифитная — 8,8 % ($n = 22$), инфильтративная — 21,6 % ($n = 54$), язвенная — 14,8 % ($n = 37$), инфильтративно-язвенная — 28,4 % ($n = 71$), гастритоподобная — 14,4 % ($n = 36$), смешанная — 12 % ($n = 30$).

Другим направлением нашей работы было выявление особенностей макроскопических проявлений различных иммуноморфологических вариантов неходжкинских лимфом желудка. При MALT-лимфоме преобладала гастритоподобная форма роста (34,3 %), при диффузной В-крупноклеточной — инфильтративно-язвенная. Инфиль-

тративная форма роста чаще встречалась в группе больных фолликулярной лимфомой (31,8 %), а при лимфоме Беркитта преобладала язвенная форма роста опухоли (60 %).

Таким образом, в нашем исследовании обозначены наиболее информативные эндоскопические критерии диагностики неходжкинских лимфом желудка.

ПЕРВИЧНАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ (ТИМИЧЕСКАЯ) В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

М.Ю. Кичигина, канд. мед. наук (Москва)

Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Болезнь чаще встречается у молодых женщин, медиана возраста составляет примерно 30 лет. Опухоль характеризуется преимущественно местнораспространенным характером роста в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением других органов грудной клетки, развитием плеврита и/или перикардита. Заболевание обычно проявляется симптомами компрессии медиастинальных структур. У значительного числа пациентов определяются большие опухолевые массы с развитием синдрома сдавления верхней полой вены. При генерализации опухоли отмечается вовлечение других экстранодальных органов: почек, надпочечников, поджелудочной железы, ЦНС. Микроскопическая картина характеризуется диффузной лимфоидной инфильтрацией клеток среднего и крупного размера с округло-овальными или многодольчатыми ядрами, с морфологией центробластов и иммунобластов в различных соотношениях. Характерным признаком является стромальный склероз с формированием альвеолоподобного рисунка строения, часто присутствуют поля некроза. При иммуногистохимическом исследовании опухолевой ткани определяется экспрессия пан-В-клеточных антигенов, В-клеточных транскрипционных факторов (РАХ5, Oct-2, ВОВ.1 и MUM1), отсутствует экспрессия иммуноглобулина М, часто отмечается коэкспрессия антигенов CD23 и CD30.

Оптимальные лечебные подходы для этой группы больных до настоящего времени не определены. В качестве первого метода лекарственного противоопухолевого воздействия могут использоваться различные режимы иммунохимиотерапии: R-СНОР, R-МАСОР-В, DA-ЕРОСН-R (преимущества одной схемы перед другой не показаны). При обнаружении ПЭТ-положительной резидуальной опухоли после окончания лекарственного лечения целесообразно облучение средостения. Вопрос о необходимости лучевой терапии у ПЭТ-отрицательных

больных с остаточным объемным образованием в средостении остается открытым.

В ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2000 по 2014 г. под наблюдением находилось 113 больных ПМВКЛ. Медиана возраста больных была 29 лет (диапазон 15–63 года), женщины составили 56 %. В 68 % случаев при первом обращении отмечался локальный процесс в пределах средостения, примерно у $\frac{1}{3}$ больных определялся плеврит или перикардит (сочетанный выпот — у 24 %), у 43 % — синдром сдавления верхней полой вены. Вовлечение экстранодальных органов за пределами средостения наблюдалось у 17 % больных. На разных исторических этапах пациенты получали различные режимы медикаментозного лечения: СНОР ($n = 17$), R-СНОР ($n = 25$), МАСОР-В ($n = 13$), R-МАСОР-В ($n = 45$) и R-ЕРОСН ($n = 13$). После завершения лекарственного лечения всем больным с резидуальной опухолью в средостении (69 %) проводилась лучевая терапия. Оказалось, что R-СНОР, R-МАСОР-В и R-ЕРОСН значительно превосходят по эффективности схему СНОР. В то же время интенсифицированные режимы R-МАСОР-В и R-ЕРОСН имеют определенные преимущества перед стандартной программой R-СНОР, хотя различия были статистически незначимы. Важное прогностическое значение имеют результаты ПЭТ после иммунохимиотерапии. Так, 3-летняя выживаемость без прогрессирования у ПЭТ-отрицательных больных составляет 88 %, а при ПЭТ-положительных ситуациях в средостении этот показатель не превышает 59 %. Общая 3-летняя выживаемость составила 91 и 76 % соответственно. Остается спорным и нерешенным вопрос отказа от лучевой терапии при наличии остаточной опухоли в средостении. Так, 28 из 34 ПЭТ-отрицательных пациентов получили облучение (рецидив развился только в 1 наблюдении). В то же время у 6 больных лучевая терапия не проводилась. Именно в этой группе в ранний срок (в течение 6 мес.) после окончания противоопухолевой лекарственной терапии рецидивы развились у 3 пациентов.

ПЕРВИЧНЫЕ НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. Губкин, канд. мед. наук (Москва)

Несмотря на достигнутые успехи в терапии агрессивных злокачественных лимфопротиферативных заболеваний, прогноз у большинства пациентов с первичными лимфомами центральной нервной системы (ПЛЦНС) остается крайне неблагоприятным. Это объясняется низкой частотой ремиссий и практически неотвратимыми рецидивами.

Хотя ПЛЦНС и редкое заболевание (7 случаев на 1 млн населения в год), заболеваемость ею неуклонно возрастает.

При ПЛЦНС используется система стадирования, принятая для злокачественных лимфопротиферативных заболеваний. В 95 % случаев ПЛЦНС диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома. До настоящего времени не описаны какие-либо диагностически значимые

морфологические, иммуногистохимические и кариологические особенности этой клинической формы лимфомы.

При выборе лечения приоритетной является цитостатическая терапия с применением препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Хирургическое и лучевое лечение у первичных пациентов показали неудовлетворительные результаты. Эффективность моноклональных антител до конца не изучена.

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ ЯИЧКА

Г.С. Тумян, д-р мед. наук, профессор (Москва)

Среди тестикулярных опухолей у мужчин в возрасте старше 50 лет наиболее часто диагностируются неходжкинские лимфомы, в основном диффузная В-крупноклеточная (ДВКЛ). Заболевание характеризуется неблагоприятным течением с частым экстраанодальным распространением (мягкие ткани, кожа, почки, пазухи). Отдельными и наиболее уязвимыми зонами являются ЦНС и контралатеральное яичко. В гистологических срезах яичка обычно определяется диффузная инфильтрация крупными клетками типа центробластов и иммунобластов с бледной цитоплазмой, возможно вовлечение семенных канальцев и придатков. В 90 % случаев опухолевые клетки имеют высокий пролиферативный потенциал и являются потомками В-клеток поздних постгерминальных этапов дифференцировки. Для ДВКЛ яичка характерны отсутствие экспрессии маркеров HLA-DR и HLA-DQ, перестройка 3q27 и делеция 6q. Специфический профиль экспрессии опухолевыми клетками различных молекул адгезии (CD44, CD49i/VLA-6, CD49d/VLA4) предопределяет высокий метастатический потенциал и раннее диссеминирование.

Ко времени диагностики заболевания чаще всего (70–80 %) определяются локальные стадии IЕ–IIE, редко присутствуют симптомы интоксикации и признаки биологической активности (высокий уровень лактатдегидрогеназы и β 2-микроглобулина) болезни. Синхронное билатеральное поражение яичка встречается у 10 % первичных больных, которое в 30 % случаев может диагностироваться в дальнейшем по мере прогрессирования опухоли. Орхиэктомия является диагностической операцией и вместе с тем первым обязательным этапом в лечении лимфомы яичка. В литературе представлены описания случаев, когда больным после орхиэктомии не проводилось дополнительного лечения и медиана выживаемости без прогрессирования не превышала 12 мес. Обязательный компонент программной терапии — облучение мошонки. Согласно данным международной группы по изучению экстраанодальных лимфом (IELSG), риск метастазов в контралатеральном яичке составляет 15 % к 3 годам, возрастает до 42 % к 15 годам наблюдения и практически сводится к нулю при проведении лучевой терапии.

Основной проблемой при ДВКЛ яичка остается высокая частота вовлечения ЦНС. Согласно результатам последнего протокола IELSG, применение комплексного лечения, включающего орхиэктомию, иммунохимиотерапию по программе R-СНОР, профилактику вовлечения ЦНС и лучевое воздействие на органы мошонки, позволило в целом улучшить результаты лечения больных

Несмотря на плохой прогноз при ПЛЦНС, у пациентов этой категории все же имеется шанс на получение ремиссии и продление жизни при выполнении программной интенсифицированной полихимиотерапии в специализированном онкологическом (гематологическом) стационаре. Этой проблеме будет посвящен специальный подробный обзор автора в ближайших номерах журнала.

ДВКЛ яичка. Так, 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 74 %, а общая — 85 %. Тем не менее у 3 из 53 больных были диагностированы рецидивы в ЦНС, а 5-летний риск метастазирования составил 6 %.

В ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» за последние 15 лет наблюдалось 42 больных ДВКЛ яичка. Медиана возраста составила 64,5 года (диапазон 34–79 лет). При первичном обращении 28 (67 %) больных имели IЕ–IIE стадию заболевания, у 7 (17 %) пациентов диагностировано билатеральное поражение яичка. Всем больным с односторонним поражением органа на первом этапе выполнялась орхиэктомия. Программа лечения начиналась с системной химиотерапии, 57 % больных получали R-СНОР. Профилактика поражения ЦНС в виде интратекальных введений метотрексата, цитарабина и дексаметазона выполнялась у 31 (74 %) больного. Общее системное воздействие высокими дозами метотрексата получили 4 пациента. Облучение мошонки проводилось 19 (45 %) больным. Выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ), за 2 года составила 60 % (медиана 23 мес.), общая выживаемость (ОВ) — 76 % (медиана 58 мес.). Программа в полном объеме была выполнена у 13 (31 %) больных. В этой подгруппе результаты лечения (ВСНЛ и ОВ) оказались статистически значимо лучше (медианы не достигнуты), чем у больных с редукцией хотя бы одного компонента лечения (медианы 16 и 48 мес. соответственно). В группе из 19 больных, получивших лучевую терапию, рецидивов в контралатеральном яичке не наблюдалось. В то же время у 7 (30 %) из 23 пациентов без облучения мошонки было диагностировано вовлечение другого яичка. У 3 из 7 пациентов рецидив оказался изолированным и развивался в срок 18, 24 и 48 мес. после завершения противоопухолевого лечения соответственно. При медиане наблюдения 24 мес. у 7 (17 %) пациентов установлены рецидивы в ЦНС, несмотря на то что 6 из них интратекально вводили метотрексат, цитарабин и дексаметазон.

Таким образом, добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии СНОР улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения, уменьшая количество экстраанодальных рецидивов. В свою очередь, облучение мошонки предотвращает развитие рецидивов в контралатеральном яичке. Интратекальное введение противоопухолевых препаратов не решает проблему метастазирования в ЦНС. Для этой категории больных профилактика поражения ЦНС должна быть интенсифицирована путем добавления к общей системной химиотерапии высоких доз метотрексата.

ПЕРВИЧНЫЕ КОЖНЫЕ ЛИМФОМЫ

О.А. Коломейцев (Москва)

Среди экстранодальных лимфом 2-е место по частоте занимают кожные формы, которые составляют в среднем 0,5–1 случай на 100 000 населения. Этот показатель колеблется в разных странах и регионах. Медиана возраста больных составляет 50–60 лет. У большинства пациентов диагноз устанавливается на ранних стадиях, болезнь характеризуется преимущественно неагрессивным течением с длительной выживаемостью. Первичные В-клеточные кожные лимфомы представлены обычно тремя нозологически очерченными формами: лимфомой из фолликулярных клеток, маргинальной зоны и диффузной В-крупноклеточной лимфомой типа «leg type» (нижних конечностей). Первые две формы характеризуются индолентным течением (5-летняя общая выживаемость — более 95 %), проявляются в виде одиночных (чаще) или группы папулезных высыпаний, бляшек, узлов, расположенных на туловище, волосистой части головы. В отличие от них диффузная В-крупноклеточная лимфома имеет агрессивное течение (5-летняя общая выживаемость — 52–58 %), диагностируется чаще у пожилых женщин в виде крупных опухолевых узлов на коже нижней конечности.

Примерно 75–80 % всех кожных лимфом имеют Т-клеточное происхождение. Наиболее распространенным вариантом является грибовидный микоз (ГМ). Это первичная эпидермотропная опухоль с пролиферацией Т-лимфоцитов малых и средних размеров с церебриформными ядрами. Обычно заболевание диагностируется в возрасте старше 50 лет, сопровождается длительно существующими отдельными кожными высыпаниями в местах, не подверженных воздействию солнечных лучей. Опухолевые клетки при ГМ имеют фенотип зрелых Т-лимфоцитов памяти (CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8–). О наличии aberrантного фенотипа свидетельствует утрата пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD5, CD7, что во многих случаях является важным дополнением к диагнозу. На коже больных могут определяться следующие изменения: пятна (поражения любого размера без значительного подъема краев или индурации кожи), бляшки (поражение любого размера, приподнятое над поверхностью кожи или индурированное), опухоль (одиночное узловое поражение размером 1 см и более с возможным изъязвлением), эритродермия (сливающиеся эритематозные поражения, покрывающие не менее 80 % поверхности тела). В зависимости от типа поражения кожи, вовлечения лимфатических узлов, органов и циркуляции опухолевых клеток в крови предложена система стадирования Т-клеточных лимфом — TNMB. Так, при ранних стадиях IB–IIA (только кожные пятна и бляшки) медиана выживаемости составляет 12,9 года, при II–III (опухоль или эритродермия ± внекожные изменения) — 4 года, а при IV стадии не превышает 1,5 года.

Наиболее агрессивной лейкозной формой первичных Т-клеточных лимфом является синдром Сезари (СС). Диагноз СС устанавливается по следующим признакам:

- отсутствие предшествующего ГМ;
 - эритродермия, генерализованная лимфаденопатия и наличие клеток Сезари в коже, лимфатических узлах и крови (абсолютное число клеток Сезари в крови более 1000/мкл);
 - специфический иммунофенотип (увеличение соотношения CD4/CD8 более чем в 10 раз, повышенное содержание клеток CD4+ с aberrантным иммунофенотипом);
 - подтверждение Т-клеточной клональности молекулярно-генетическими методами.
- В 2011 г. были опубликованы международные рекомендации по принципам терапии ГМ/СС (United States Cutaneous Lymphoma Consortium). Основные положения:
- масса опухоли и скорость прогрессирования определяют подходы к лечению;
 - необходимо по возможности избегать дополнительной иммуносупрессии назначением химиотерапии и в первую очередь использовать местное лечение и иммунотерапию;
 - следует всегда рассматривать возможность комбинированного лечения (иммунотерапия + терапия, направленная на кожу);
 - учитывая высокий риск инфицирования золотистым стафилококком, показано своевременное и адекватное назначение антимикробной терапии;
 - целью терапии ГМ является сохранение хорошего качества жизни больных, что требует адекватной борьбы с кожным зудом.
- Согласно перечисленным принципам, при ранних стадиях ГМ рекомендуется местная терапия, PUVA, локальная лучевая терапия, интерфероны в монорежиме или в комбинации с PUVA-терапией. При распространенном поражении можно использовать тотальное облучение кожи или экстракорпоральный фотоферез, которые позволяют на время контролировать течение болезни. Однако оба этих метода имеют ограниченную доступность в России. Из системного лечения наиболее хорошие результаты получены при применении нового противоопухолевого препарата из группы пероральных ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC) — вориностата (Золинза). Противоопухолевое действие вориностата связано с ацелированием гистонов, разрушением структуры хроматина и экспрессией генов, ответственных за транскрипцию, регулирование клеточного цикла и апоптоз. Эффективность вориностата в дозе 400 мг 1 раз в сутки изучалась в открытом многоцентровом исследовании IIВ фазы, в которое включено 74 пациента с прогрессирующим, персистирующим или рецидивирующим ГМ/СС в IB–IVA стадии. Общий ответ составил 30 %, время до прогрессирования превышало 6 мес. Половина пациентов не имела признаков прогрессирования на момент анализа. При продолжении исследования 6 из 74 пациентов получали лечение более 2 лет. Примерно 1/3 больных отмечала значительное уменьшение кожного зуда. Благоприятный профиль токсичности позволяет комбинировать вориностат с другими методами лечения Т-клеточных лимфом кожи.