

Неходжкинские лимфомы из периферических Т-клеток с преимущественным поражением средостения

Л. А. Мазурок [1], Г. С. Тумян [2], Е. Н. Сорокин [2], А. М. Ковригина [2],
Т. Т. Кондратьева [2], Е. Н. Шолохова [2], Н. Н. Тупицын [2], Е. А. Османов [2]

РЕФЕРАТ

Peripheral T-cell lymphoma with predominant mediastinal involvement

L. A. Mazurok [1], G. S. Tumyan [2], E. N. Sorokin [2],
A. M. Kovrigina [2], T. T. Kondratieva [2],
E. N. Sholokhova [2], N. N. Tupitsyn [2], E. A. Osmanov [2]

SUMMARY

We have analyzed clinical and immunological features of 7 adult patients with peripheral T-cell lymphoma with predominant mediastinal involvement. T/0-anaplastic large cell lymphoma was diagnosed in 4 males (T-type — 1, 0-type — 3 patients). Peripheral T-cell lymphoma (unspecified type) was confirmed in 1 male and 2 females. Median age was 27.5 years for patients with T/0-anaplastic large cell lymphoma and 44 years for patients with peripheral T-cell lymphoma (unspecified). All patients had massive tumor lesion of mediastinum (bulky disease) with involvement of peripheral lymph nodes above diaphragm. One patient had superior vena cava syndrome. In some cases we observed the involvement of lungs, pleura, pericardium, liver, spleen, retroperitoneal lymph nodes and central nervous system. Myelogram was analyzed in all cases. Bone marrow's involvement was not in all patients. Disease stages were determined according to Ann Arbor staging system. Immunologic variants were detected by means of monoclonal antibodies to B/T-cell marks as well as to other marks of tumor cells on frozen sections and paraffin blocks. Most patients had the CHOP-regimen as the first line therapy.

Keywords:

peripheral T-cell lymphoma, tumor of anterior-superior mediastinum.

[1] Regional Clinical Hospital, Kurgan

[2] N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: mia@zaural.ru

принято в печать: 08 июля 2008 г.

Проведен анализ клинико-иммунологических особенностей у 7 взрослых больных с периферическими Т-клеточными неходжкинскими лимфомами с преимущественным поражением средостения. У 4 пациентов (мужчины) диагностирована Т/0-анапластическая крупноклеточная (CD30+) и у 3 (1 мужчина и 2 женщины) периферическая Т-клеточная неспецифицированная лимфомы. Среди пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой у 1 больного диагностирован Т- и у 3 больных 0-фенотип. Медиана возраста пациентов с Т/0-анапластической крупноклеточной лимфомой соответствовала 27,5 года и 44 годам у больных с периферической Т-клеточной неспецифицированной лимфомой. У всех пациентов выявлено массивное опухолевое поражение средостения (МТИ 0,33) с метастазами в периферические лимфоузлы выше диафрагмы. У 1 больного диагностирован синдром компрессии верхней полой вены. В некоторых случаях наблюдалось поражение легких, плевры, перикарда, забрюшинных лимфоузлов, печени, селезенки и ЦНС. Миелограмма анализировалась у всех пациентов. Поражения костного мозга не наблюдалось ни у одного больного. Стадия заболевания установлена в соответствии с критериями классификации Ann Arbor. Иммунологический вариант лимфомы определяли с помощью моноклональных антител к Т-, В-клеточным и другим маркерам опухолевых клеток на криостатных срезах и парафиновых блоках. Первой линией терапии у большинства больных была программа СНОР.

Ключевые слова

неходжкинские лимфомы из периферических Т-клеток, опухоль переднего средостения.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфомы — это, как правило, опухоли из периферических клеток иммунной системы, и лишь незначительная часть лимфом происходит из иммунологически незрелых клеток или клеток-предшественников. Линейная принадлежность и уровень дифференцировки иммунофенотипически различных лимфом, а также клинические проявления, результаты лечения и прогноз связаны с биологическими особенностями опухоли.

В классификации ВОЗ (2001) выделена группа неходжкинских лимфом, представленная **опухольями из Т/НК-клеток**. Эти опухоли составляют примерно 12 % всех неходжкинских лимфом.^{1,2} Периферические Т-клеточные неоплазмы развиваются из зрелых или посттимических Т-клеток. Поскольку эти опухоли обладают сходными иммунофенотипическими и функциональными особенностями, эти два класса неоплазии обычно рассматриваются вместе.³ Зрелые Т/НК-клеточные лимфомы составляют ред-

[1] Курганская областная клиническая больница

[2] Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

кую группу опухолей, частота которых колеблется в разных географических областях и среди разных этнических групп.

Поскольку воспроизводимость диагноза в разных центрах, даже с учетом данных иммунофенотипирования опухоли, оставалась крайне низкой, авторы классификации (ВОЗ, 2001) большинство Т-клеточных лимфом объединили в одну группу — **периферическая Т-клеточная лимфома без дальнейшей детализации (неспецифицированная)**.³ Кроме того, произошло разделение на преимущественно костномозговые, экстранодальные и нодальные лимфомы; выделены кожные и системные анапластические крупноклеточные лимфомы; лимфоматоидный папулез был включен в группу Т-клеточных лимфопрлиферативных заболеваний; подкожная панникулитоподобная и гепатолиенальная $\gamma\delta$ -Т-клеточные лимфомы выделены в отдельные формы.

Этиология как периферических Т-клеточных, так и других неходжкинских лимфом до конца неизвестна. В литературе в основном высказываются лишь мнения о факторах, способствующих увеличению риска развития лимфоидных опухолей. Чаще упоминается вирус Эпштейна—Барр. Учитывая, что ДНК вируса Эпштейна—Барр выявляется в 10–30 % всех неходжкинских лимфом, высказывается предположение, что реактивация вируса способствует формированию опухоли.^{4–8}

Убедительных данных о значении факторов внешней среды в развитии периферических Т-клеточных лимфом нет.

В настоящее время для заболевания считаются характерными ранние и постоянные рецидивы, малая эффективность терапии, крайне неблагоприятный прогноз и низкая общая выживаемость (5-летняя 20–25 %). Для лечения используются практически те же терапевтические подходы, что и для распространенных агрессивных В-клеточных лимфом.⁴

В средостении могут развиваться различные злокачественные Т-клеточные новообразования. Эти опухоли могут быть как первичными, так и метастатическими, происходить либо из клеток-предшественников, либо из зрелых Т-клеток. Настоящая статья посвящена исключительно зрелоклеточным опухолям.

Среди первичных зрелых Т-клеточных лимфом с поражением средостения в классификации ВОЗ (2001) описываются два варианта заболевания: анапластическая крупноклеточная лимфома (*anaplastic large-cell lymphoma*) и лимфомы из зрелых Т-лимфоцитов (*mature T-cell lymphomas*).¹

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) — относительно редкий, недавно выделенный вариант опухоли.⁹ В США генерализованная анапластическая крупноклеточная лимфома выявляется в 2–8 % случаев всех неходжкинских лимфом у взрослых больных и у 30–40 % детей.^{10–12}

В 1988 г. данная нозология была впервые внесена в переработанную Кильскую классификацию, с 1994 г. отдельным клинико-иммуноморфологическим вариантом описывается в классификациях REAL и ВОЗ (2001). На долю АККЛ приходится около 9 % всех лимфом высокой степени злокачественности.¹² Поскольку на злокачественных клетках часто экспрессируются те или иные Т-клеточные маркеры, данный вариант опухоли разбирается в структуре Т-клеточных лимфом. Фенотипически опухоль подразделяется на два варианта: либо Т-, либо О-фенотипа. Большинство анапластических крупноклеточных лимфом имеет Т-клеточный иммунофенотип, т. к. независимо от наличия или отсутствия экспрессии Т-клеточных антигенов клональная реаранжировка генов Т-клеточного рецептора (TCR) выявляется в 90 % случаев; в 10 % наблюдений не удается обнаружить клональной реаранжировки генов TCR или Ig.^{2,11,13}

АККЛ с поражением средостения наиболее часто развивается у детей и лиц молодого возраста. Преимущественное массивное поражение средостения встречается с частотой 8–39 % и может протекать либо с вовлечением периферических лимфоузлов, либо без такового.¹

Неопухолевым аналогом является активированная зрелая цитотоксическая Т-клетка с реаранжировкой TCR $\alpha\beta$.

Морфологически субстрат опухоли составляют анаплазированные крупные клетки, преимущественно с неправильными ядрами, обильной светлой или оксифильной цитоплазмой, с наличием многоядерных клеток типа венка, морулы, подковы; отдельные многоядерные или двухъядерные клетки напоминают клетки Березовского—Штернберга. Особенностью данного варианта лимфомы является нередкое внутрисinusное расположение, синцитиальный характер роста опухолевых клеток, что имитирует опухоль эпителиальной/негематопозитической природы. Типичная морфологическая картина анапластической крупноклеточной лимфомы представлена на рис. 1.

В настоящее время выделяют три основных гистопатологических варианта опухоли.

Классический вариант. Характеризуется крупными и средними лимфоидными клетками с неправильными и округло-овальными ядрами с тонкодисперсным хроматином, 1–5 ядрышками и обильной цитоплазмой. Диагностическими считаются клетки с эксцентрическими ядрами, имеющими форму почки или серпа с широкой цитоплазмой и округлым оксифильным включением в зоне аппарата Гольджи. Данный вариант составляет около 60 % случаев АККЛ.

Мелкоклеточный вариант. Субстрат опухоли составляют в основном клетки малого и среднего размера со светлыми неправильными ядрами.

Лимфогистиоцитарный вариант. В опухолевой ткани обнаруживается большое количество реактивных гистиоцитов с морфологией плазматоидных моноцитов. Опухолевые клетки немногочисленны, как правило, дискретно расположены среди реактивного фона.

Решающим в понимании молекулярных механизмов патогенеза анапластической крупноклеточной лимфомы стало исследование, опубликованное в 1994 г.¹⁴ В этой работе было сообщено о характерной хромосомной транслокации t(2;5)(p23;q35) с вовлечением гена рецептора тирозинкиназы — анапластической лимфомной киназы (*ALK*), локализующегося на хромосоме 2, и гена *NPM* (нуклеосмин/B23), локализующегося на хромосоме 5. Эта реаранжировка приводит к образованию химерного гена *ALK/NPM*, который кодирует конститутивно функционально-активный химерный белок ALK (моноклональные антитела: клоны ALK-1, ALKc и белок p80-NPM-ALK). Наиболее частой абберацией кариотипа с вовлечением гена *ALK* является t(2;5) (до 75 % АККЛ с реаранжировкой гена *ALK*). В оставшихся 25 % ALK-позитивных случаев отмечаются переменные реаранжировки с вовлечением гена *ALK* хромосомы 2: t(1;2)(q21;p23), инверсия хромосомы 2 (p23;q35), t(2;3)(p23;q21), t(2;17)(p23;q23), t(2;19)(p23;p13.3), t(2;22)(p23;q11.2), t(X;2)(q11–12;p23). *NPM/ALK*-химерный транскрипт мРНК кодирует химерный полипептид (молекулярная масса 80 кДа, белок p80), который содержит N-терминальный участок NPM (1–117 аминокислот) и C-терминальный участок, состоящий из 563 аминокислот ALK. Участок NPM химерного полипептида включает NPM-ассоциированный домен, который ответственен за образование NPM/ALK-олигомеров в ядрах и цитоплазме NPM/ALK-экспрессирующих клеток.¹⁵ Поэтому в ALK-позитивных случаях с t(2;5) отмечается ядерно-цитоплазматическая реакция (вовлечен ген хромосомы 5 *NPM*) (рис. 2), а при других хромосомных трансло-

кациях с вовлечением хромосомы 2 отмечается только цитоплазматическая реакция из-за внутрицитоплазматического домена ALK (рис. 3).

По нашим данным, ALK-позитивные АККЛ составили 59 % наблюдений, причем все случаи лимфогистиоцитарного и мелкоклеточного вариантов АККЛ были ALK-позитивными.¹⁶

АККЛ характеризуется высоким уровнем экспрессии CD30. Однако в отличие от лимфомы Ходжкина при АККЛ отсутствует активация NF-κB, что нашло свое объяснение в экспериментальных исследованиях, а именно: выявлена блокада CD30-TRAF-сигнального пути с помощью NPM/ALK-химерного онкопротеина. Это позволило авторам высказать предположение о том, что ALK-позитивная и ALK-негативная АККЛ представляют собой самостоятельные варианты лимфомы.¹⁷ После опубликования классификации ВОЗ опухолей лимфоидной и гематопозитической природы в 2001 г. дальнейшие клинико-морфологические сопоставления выявили драматическое различие в клиническом течении и прогнозе ALK-позитивной и ALK-негативной АККЛ. Так, общая 5-летняя выживаемость у больных с ALK-позитивной АККЛ составила 80 %, у группы пациентов с ALK-негативной АККЛ и периферической Т-клеточной лимфомой неспецифицированной — менее 45%.¹⁸ Выявлены различия в клиническом течении. В отличие от ALK-негативной лимфомы ALK-позитивная АККЛ часто протекает с вовлечением мягких тканей, костей, кожи, легких.

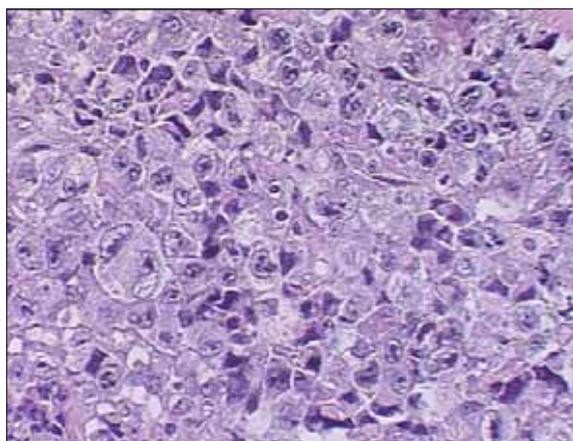


Рис. 1. Анапластическая крупноклеточная (CD30+) лимфома. Лимфатический узел. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

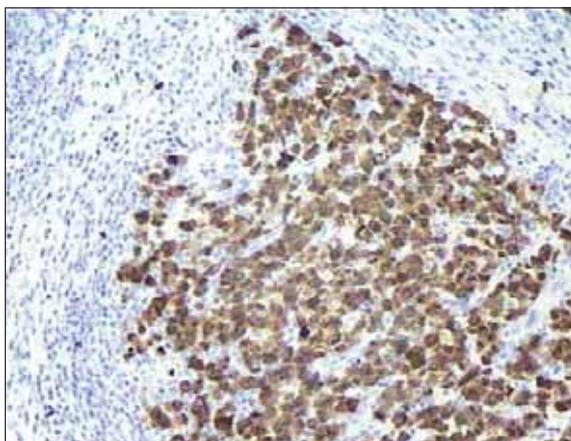


Рис. 2. Анапластическая крупноклеточная (CD30+) лимфома. Химерный протеин P80. Ядерно-цитоплазматическое окрашивание. Иммуноферментный метод, ×400

По нашим данным, ALK-негативная лимфома встречается в более старшей возрастной группе по сравнению с ALK-позитивной: в возрасте старше 40 лет ALK-позитивная лимфома диагностирована только у 9,5 % пациентов с АККЛ.¹⁶ Кроме того, при исследовании профиля экспрессии генов выявлены вторичные генетические нарушения при ALK-позитивной АККЛ с вовлечением хромосом 4, 11, 13, 17, что отличает ее от ALK-негативной АККЛ.¹⁹ Вышеописанные биологические и клинические различия послужили основой для выделения двух самостоятельных вариантов АККЛ в новом издании классификации опухолей лимфоидной и гематопозитической ткани (Lyон: IARC Press, 2008, в печати): **ALK-позитивная и ALK-негативная.**

Иммунофенотип опухолевых клеток при АККЛ: моноформная интенсивная экспрессия CD30 (мембранная, цитоплазматическая, dot-like-реакция), МuM1 (ядерная экспрессия); в 70 % наблюдений отмечается экспрессия CD2+, CD4+, CD5+. Экспрессия CD3 имеется только в 20–25 % случаев, в 70–90 % — экспрессия Т-линейно ассоциированного антигена CD43+. Для ALK-позитивных АККЛ характерна интенсивная экспрессия ЕМА, как правило, присутствует экспрессия цитотоксических молекул Perforin, Granzyme B, TIA1. Среди ALK-негативных АККЛ менее часто отмечается экспрессия цитотоксических молекул и ЕМА, но в отличие от ALK-позитивных АККЛ характерна экспрессия BCL2.²⁰

Наиболее частым вариантом Т-клеточных лимфом является периферическая неспецифицированная Т-клеточная лимфома. Частота этого варианта составляет 3,7 % всех неходжкинских лимфом или почти 50 % всех зрелых Т-клеточных лимфом.^{2,3}

Частота	Генетические аномалии	Химерные белки		Вариант окраски
		Nucleophosmin	ALK	
72.5%	t(2,5)	80 kd NPM	(TKD)	цитоплазматическая и ядерная
17.5%	t(1,2)	104 kd Тропомыозин 3	TPM3 (TKD)	цитоплазматическая и мембранная
2.5%	t(2,3)	97 kd Trk Fusion Gene*	TFG (TKD)	цитоплазматическая
2.5%	inv(2)	96 kd ATIC (Pur H gene)**	ATIC (TKD)	цитоплазматическая
2.5%	t(2,22)	250 kd Clathrin Heavy Chain	CLTCL (TKD)	гранулярная цитоплазматическая

Рис. 3. Особенности различных химерных ALK-протеинов, встречающихся при ALK+ анапластической крупноклеточной лимфоме

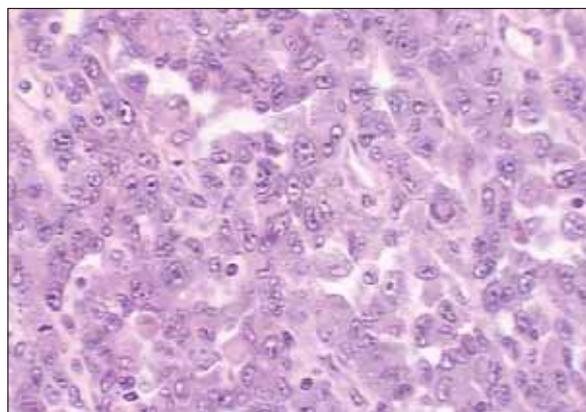


Рис. 4. Анапластическая крупноклеточная лимфома с преимущественным поражением средостения. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

У большинства больных с **периферической неспецифицированной Т-клеточной лимфомой** отмечается поражение тех или иных лимфатических узлов. Кроме того, описываются и экстранодальные очаги поражения (печень, костный мозг, ЖКТ, кожа). При изолированном экстранодальном поражении периферические лимфатические узлы в опухолевый процесс могут не вовлекаться. По причине редкости патологии достоверных статистических данных о частоте поражения того или иного органа найти не удалось.

Морфологическая картина, как правило, разнообразна. Субстрат опухоли в большинстве случаев представлен клетками разного размера в том или ином соотношении: мелкими, средними, крупными клетками преимущественно с неправильной формы ядрами. Среди опухолевого субстрата могут присутствовать клетки, напоминающие клетки Березовского—Штернберга.

Иммунологическая диагностика неспецифицированной Т-клеточной лимфомы осуществляется на основании обнаружения Т-клеточных антигенов на мембране и/или в цитоплазме опухолевых клеток. Чаще встречаются варианты лимфом с фенотипом CD4+, CD8-. Нередко выявляется экспрессия антигена CD56 (чаще при преобладании экстранодального поражения). Часть опухолевых клеток может быть CD30-позитивна (до 80 %), в том или ином количестве выявляется экспрессия цитотоксических белков, что может иметь прогностическое значение.²¹ Каких-либо специфических цитогенетических аномалий в настоящее время не выявлено.²⁴

Периферическая Т-клеточная неспецифицированная лимфома относится к группе наиболее агрессивных неходжкинских лимфом. Заболевание отличается плохим прогнозом. В настоящее время для периферической Т-клеточной лимфомы неспецифицированной считаются характерными рецидивы, малая эффективность терапии, крайне неблагоприятный прогноз, общая 5-летняя выживаемость при стандартной химиотерапии не превышает 30–35 %.^{1,22}

Лимфомы из зрелых Т-лимфоцитов редко развиваются в средостении (0,2 % случаев диагностируются по материалам биопсии средостения), несмотря на важную роль вилочковой железы в Т-клеточном онтогенезе.^{1,23-26} Больших работ, посвященных изучению преимущественного поражения средостения при Т-клеточных лимфомах, найти не удалось. В литературе в основном представлены описания единичных случаев такой патологии. Так, G. Yang и соавт. (2002) описывают преимущественное поражение средостения Т-клеточной (TIA1+) лимфомой с компрессией верхней полой вены у больной 52 лет. Применявшееся лечение по протоколу СНОР дало хорошие результаты.²⁶

В отделении химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проведено обследование и лечение 7 больных с неходжкинскими лимфомами из зрелых Т-клеток с преимущественным массивным поражением средостения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 95 взрослых больных с различными иммуноморфологическими вариантами неходжкинских лимфом с первичным или преимущественным поражением средостения. Все больные находились на лечении в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1992 по 2005 г.

На долю больных с периферическими Т-клеточными лимфомами с преимущественным поражением средостения пришлось 7,3 %. Так, у 4 из 95 больных диагностирована Т/0-анапластическая крупноклеточная (CD30+) и у 3

периферическая Т-клеточная неспецифицированная лимфома. Среди пациентов с АККЛ у 1 больного диагностирован Т- и у 3 больных 0-фенотип.

Отбор пациентов проводился по принципу преимущественного поражения средостения с учетом динамики развития заболевания, клинических проявлений (боль в груди, кашель, одышка, признаки компрессии верхней полой вены и т. д.), а также результатов обследования больных. Первичный очаг опухолевого роста у всех больных располагался в переднем верхнем средостении.

Во всех случаях морфологический диагноз устанавливался после биопсии метастазов опухоли с последующим иммунологическим исследованием на криостатных срезах, в ряде случаев — с иммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани на парафиновых срезах. Изучение иммунологического фенотипа опухолевой ткани проводилось с использованием широкой панели моноклональных антител к антигенам Т-, В-лимфоцитов, миеломоноцитарных клеток, а также к ряду нелинейных и активационных антигенов.

Вторичность метастатических опухолевых поражений за пределами средостения была подтверждена тщательно изученным анамнезом и результатами клинико-инструментальных методов обследования больных.

Стадия лимфомы устанавливалась в соответствии с классификацией, принятой в Ann Arbor (1971) и дополненной в Cotswold (1989).

Для оценки ширины средостения использовался медиастинально-торакальный индекс (МТИ) — отношение максимальной ширины тени средостения к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте (уровень Th_v—Th_{v1} позвонков) на стандартных прямых рентгенограммах. Опухолевое образование средостения считалось массивным (bulky disease) при МТИ ≥ 0,33, что соответствует увеличению ширины тени средостения до 10 см и более при среднем размере грудной клетки. Ширина тени средостения менее 10 см соответствует МТИ < 0,33.

В группе больных с Ki-1-позитивной лимфомой было 4 мужчин. Возраст составил 16, 18 и 37 (2 пациента) лет соответственно. Среди пациентов с периферической Т-клеточной (неспецифицированной) лимфомой — 1 мужчина и 2 женщины. Возраст мужчины 47 лет, возраст женщины 18 и 44 года. У всех больных выявлено массивное опухолевое поражение средостения (МТИ ≥ 0,33). Миелограмма анализировалась у всех больных. Поражения костного мозга не наблюдалось ни у одного больного.

Результаты лечения оценивались в соответствии с международными критериями ответа опухоли на лечение.²⁰

Ввиду малого числа наблюдений данная статья носит описательный характер. Поэтому говорить о каких-то закономерностях не представляется возможным. Рассмотрим каждый вариант.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных АККЛ было 4 мужчин в возрасте от 16 до 37 лет. Трем больным диагноз опухолевого поражения средостения был выставлен в срок от 2 до 4 мес., одному — через 13 мес. от начала заболевания. По-видимому, это связано с тем, что большинство опухолей средостения на начальных этапах своего развития протекает бессимптомно. Клиническая симптоматика возникает лишь при дальнейшем увеличении опухоли с последующей компрессией и смещением органов средостения. В свою очередь, степень клинических проявлений и наличие компрессионного медиастинального синдрома зависят от локализации процесса в средостении, интенсивности роста, а также от особенностей морфологи-

ческой структуры опухоли.²⁷ По возрасту пациенты с АККЛ сопоставимы с больными с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой. Последняя чаще поражает лиц молодого возраста, медиана 30–35 лет.^{1,16,28–30}

При поступлении почти все пациенты жаловались на слабость, у 50 % больных были выявлены В-симптомы (лихорадка более 38 °С, ночные поты, потеря массы тела на 10 % и более от исходного уровня в течение последних 6 мес.). Такое же количество пациентов жаловались на затрудненное дыхание. Состояние 2 больных расценивалось как удовлетворительное или относительно удовлетворительное, остальные находились в среднетяжелом и тяжелом состоянии. Поражения кожи не обнаружено ни в одном случае. Увеличение шейно-надключичных лимфатических узлов выявлено у 3 больных, подмышечных — у 1. Синдром компрессии верхней полой вены диагностирован у 1 пациента. Экстранодальные поражения легких, плевры, перикарда, селезенки выявлены в 1 случае каждое. Среди больных данной группы у 2 пациентов диагностирована II стадия, у остальных — III. При рутинном биохимическом исследовании во всех случаях отмечалось повышение активности ЛДГ (> 450 ЕД/л).

По данным литературы, в большинстве случаев при указанном варианте лимфомы поражаются кожа и/или периферические лимфоузлы. Значительно реже отмечается поражение печени, гастроинтестинального тракта, женской репродуктивной системы, костей, костного мозга.^{22,31–33} В работе R. Fanin и соавт. (1996) анализируется 16 случаев первичной системной CD30-позитивной АККЛ. Авторы описывают поражение средостения у 5 (31 %) больных, причем массивное — у 3 (60 %) из 5 пациентов.³⁴

Общее состояние всех 4 больных оценено в соответствии с международными рекомендациями по шкале Карновского и ECOG-WHO с последующим определением степени риска согласно критериям МПИ.^{35,36} Так, 2 пациента вошли в группу низкого риска и по одному — в группы высокого промежуточного и высокого риска. Однако нужно заметить, что МПИ имеет наибольшее значение для диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Его роль при Т-клеточных опухолях неясна. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что МПИ может применяться при АККЛ (ALK-положительной и отрицательной) и периферической неспецифицированной Т-клеточной лимфоме.

Гистологическое исследование опухолевой ткани проведено у всех больных. Анализу подвергнуты гистологические препараты периферических (шейно-надключичных, подмышечных) лимфатических узлов, костного мозга у всех больных, глоточной миндалины у 2 пациентов. Биопсия опухоли средостения не выполнена либо из-за тяжести состояния больного, либо по причине сложной анатомо-топографической локализации самой опухоли.

В нашем исследовании в очагах опухолевого поражения наблюдалось диффузное разрастание крупных опухолевых клеток. Эти клетки были обычно крупнее, чем иммунобласт, с полиморфными ядрами — подковообразными и округлыми, уродливыми, фрагментированными.

В многоядерных клетках ядра часто располагались по периферии, формируя структуры типа венка. Цитоплазма широкая, светлая или слабо эозинофильная (при Т-зрелоклеточных лимфомах чаще светлая). Отдельные многоядерные клетки напоминали клетки Березовского—Штернберга. Иногда в значительном количестве в опухолевой ткани встречались гистиоциты. Они довольно равномерно располагались среди опухолевых клеток или образовывали очаговые скопления. При частичном поражении лимфатических узлов клетки заполняли синусы. В пределах одного и того же лимфатического узла опухолевые клетки могли располагаться дискретно в

одних участках или расти в виде синцития — в других. В части случаев в опухолевой ткани был выражен реактивный компонент: помимо гистиоцитов встречались плазматические клетки, эозинофилы, очаги фиброза.

При гистологическом исследовании материала трепанобиопсии подвздошных костей (4 больных) ни в одном случае патологии в костном мозге выявить не удалось.

Типичная морфологическая картина АККЛ с первичным или преимущественным поражением средостения представлена на рис. 4.

Цитологически опухоль была представлена анаплазированными клетками большого размера с широкой цитоплазмой. Ядра чаще были крупными, овальной или неправильной формы, с инвагинацией ядерной мембраны, множественными неравномерными нуклеолами. Нередко встречались многолопастные ядра.

Миеелограмма анализировалась у всех больных. Ни в одном случае поражения костного мозга не выявлено.

Иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани выполнено всем 4 пациентам. Во всех случаях клетки АККЛ экспрессировали на своей поверхности активационный антиген CD30. У 3 больных диагностирован 0-тип, у одного — Т-тип (опухолевые клетки экспрессировали Т-клеточные маркеры при отсутствии В-клеточных).

Для лечения больных применялись различные программы полихимиотерапии. В наших наблюдениях основными методами лечения первичных пациентов (4 человека) были курсы по схеме СНОР в стандартном режиме (6–8 циклов). Схемы второй линии химиотерапии (ВАЕМ, ДНАР и др.), а также высокодозная химиотерапия (Dexa BEAM → BEAM) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток применялись на более поздних этапах развития болезни при неэффективности программы СНОР либо при рецидивах.

Результаты лечения в целом оказались недостаточно удовлетворительными. Полная ремиссия, соответствующая международно обозначенным критериям, не достигнута ни у одного больного. У всех пациентов отмечался отчетливый противоопухолевый эффект, соответствующий критериям частичной ремиссии. В дальнейшем наблюдение и лечение больных проводились районными онкологами или гематологами по месту жительства.

По данным литературы, агрессивная комбинированная химиотерапия может быть особенно показана у ALK-позитивных больных. Роль аутологичной или аллогенной трансплантации стволовых клеток все еще плохо определена.¹⁹

У другой группы больных с массивным поражением средостения выявлена **периферическая Т-клеточная (неспецифицированная) лимфома**. Частота данного варианта в различных странах неодинаковая и колеблется от 1,5 до 18,3 %.^{37,38} Вероятно, это связано с различным уровнем развития промышленности (химическая, деревообрабатывающая, нефтегазовая и т. д.), бытовыми особенностями (проживание в сельской или городской местности, обустроенность быта, влияние алкоголя, табака т. д.), определенным инфекционным фоном и другими факторами.³⁹ Полной ясности в этом вопросе нет. В классификации ВОЗ (2001) также высказывается предположение о полиэтиологичной природе данного заболевания. В среднем для западных стран частота встречаемости данного заболевания соответствует 1 случаю на 100 000 населения.

Среди пациентов с данным вариантом опухоли в наших наблюдениях были 1 мужчина и 2 женщины. Возраст больных 47, 18 и 44 года соответственно.

При поступлении пациенты предъявляли жалобы на боль в груди, животе, головную боль, затрудненное дыхание,

одышку, слабость, тошноту, рвоту. В-симптомы выявлены у 1 больного.

На момент поступления один больной находился в относительно удовлетворительном состоянии, двое — в тяжелом. Поражение глоточной миндалины, шейных, надключичных, подключичных, подмышечных, паховых и забрюшинных лимфатических узлов наблюдалось в 1 случае. Гепатоспленомегалия выявлена у 1 пациента. Поражения ЦНС при поступлении не было, но диагностировано у 1 больного при прогрессировании процесса.

Во всех исследованиях ширина тени средостения превышала 10 см (МТИ > 0,33). Признаков поражения передней грудной стенки, перикарда, пищевода не выявлено ни у одного больного. Поражение легких, плевры, лимфоузлов в корнях легких, а также сдавление трахеи и крупных бронхов отмечены в одном случае каждое. Синдрома сдавления верхней полой вены не наблюдалось ни у одного пациента. Среди пациентов данной группы у одного больного диагностирована II стадия, у двух — IV.

При традиционном лабораторном исследовании выявлена анемия у 1 больного, лейкоцитоз более 10 000 — у 1 пациента. Лимфоцитопения и лимфоцитоз (89 %) обнаружены в одном случае каждое. Ни у одного больного не было ни тромбоцитопении, ни повышенной (более 30 мм/ч) СОЭ. Опухолевые клетки в ликворе обнаружены у 1 пациента при прогрессировании заболевания.

При рутинном биохимическом исследовании не обнаружено повышения активности ЛДГ (> 450 ЕД/л) ни в одном случае.

Поражения костного мозга не выявлено ни при гистологическом, ни при цитологическом исследовании.

В связи с вышесказанным могут быть интересны результаты одного международного ретроспективного исследования (96 больных), в котором указывается, что среди пациентов с периферической неспецифицированной Т-клеточной лимфомой выявлено преобладание мужчин, средний возраст больных составил 61 год.³⁷ Кроме того, авторы отметили частое (56 %) вовлечение в патологический процесс как лимфатических узлов, так и экстранодальных структур. И хотя к моменту начальных клинических проявлений у большинства пациентов выявлялись распространенные стадии заболевания, пациенты (по шкале ECOG) относились к категории амбулаторных. В-симптомы в указанном исследовании также отмечались нечасто. По данным тех же авторов, костный мозг (44 %), селезенка (37 %) и печень (21 %) относятся к очагам наиболее частого экстранодального поражения. В 30 % случаев авторы отмечают только экстранодальное опухолевое разрастание (средостение не упоминается). В этих случаях доминирующими были злокачественные лимфоидные пролиферации в носовой полости (61 %), коже (27 %). По данным других исследователей, считается характерным поражение придаточных пазух носа, дыхательных путей, кишечника, кожи, лимфоузлов, печени, легких, скелетной мускулатуры, но не отмечается поражения селезенки и ЦНС.⁴⁰ Ссылки на доминирующее поражение средостения найти не удалось.

Нашим пациентам неоднократно проводилось гистологическое и цитологическое исследование опухолевой ткани. Анализу подвергнуты гистологические препараты периферических и забрюшинных лимфатических узлов (3 случая), глоточной миндалины, желудка и двенадцатиперстной кишки (по 1 случаю).

При исследовании образцов опухолевой ткани обращала на себя внимание гетерогенность клеточного состава, обусловленная различной величиной опухолевых клеток, различной конфигурацией их ядер (неправильная, часто уродливая форма). Последняя усугублялась присутстви-

ем в опухолевой ткани в том или ином количестве реактивного клеточного компонента — эпителиоидных гистиоцитов и эозинофилов. Иногда в препарате можно было видеть гигантские многоядерные клетки, напоминающие клетки Березовского—Штернберга.

Цитологически опухолевый конгломерат в средостении анализировался 2 раза, в обоих случаях результат был неинформативным.

Иммунологическое исследование материала биопсии в нашей работе выполнено у всех пациентов. Во всех случаях подтвержден Т-клеточный иммуновариант периферической лимфомы — CD2+, CD4+, CD7–, CD45RO+.

Результаты лечения наших больных следующие: у 2 больных получен терапевтический эффект, соответствующий критериям частичной ремиссии, а у 1 пациентки — полной ремиссии. Больной с полной ремиссией проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме COPP.

Одному из двух пациентов с частичной ремиссией проведено 2 курса химиотерапии по схемам COP и CHOP, второму пациенту — 7 курсов терапии по схеме CHOP и лучевая терапия на средостение в суммарной дозе 22 Гр. Длительность наблюдения за больными составила 2+, 7+ и 8+ мес. Состояние всех больных к концу наблюдения расценивалось как удовлетворительное.

Известно, что экстранодальные НК/Т-клеточные лимфомы характеризуются крайне агрессивным течением, несмотря на то что опухоль вначале часто локальная (5-летняя общая выживаемость не превышает 20–35 %). В целом подходы к лечению всех разновидностей периферической Т-клеточной лимфомы сходны. В случае локальной НК/Т-клеточной лимфомы лучевая терапия является основным методом лечения. Какого-то единого стандарта химиотерапии в лечении Т/НК-клеточных лимфом в настоящее время не существует.

Программа CHOP пока остается «золотым стандартом» лечения периферических Т-клеточных лимфом. Частота полных ремиссий при использовании терапии по программе CHOP разнится, тем не менее 5-летняя общая выживаемость не превышает 30 %.²²

Интенсификация химиотерапии (HyperCVAD и др.) не позволила существенно улучшить результаты лечения.⁴¹ К некоторым новым терапевтическим подходам в лечении данного варианта лимфом можно отнести применение пуриновых и пиримидиновых аналогов (пентостатин, флударабин, гемцитабин и т. д.), использование комбинации интерлейкина-2 с дифтерийными токсинами А и В — денлейкин дифтитокс (Онтак), а также комбинации пуриновых аналогов или ретиноевой кислоты с интерфероном- α , применение моноклональных антител (Алемтузумаб и др.) в монорежиме и в комбинации с химиопрепаратами, ауто- и аллогенные трансплантации стволовых клеток.^{38,42,43}

Таким образом, в верхнепереднем средостении могут развиваться не только первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная и лимфобластная (из клеток-предшественников) лимфомы, но и периферические Т-клеточные лимфомы. В нашей работе они были представлены анапластической крупноклеточной и периферической Т-клеточной неспецифицированной лимфомами. При обоих вариантах опухоли диагностировано массивное (bulky disease) поражение передневерхнего средостения с МТИ > 0,33. На разных этапах развития заболевания отмечаются отдаленные нодальные (в забрюшинных лимфатических узлах) и экстранодальные метастазы в печени, селезенке. Кроме того, возможно поражение ЦНС. Поражения костного мозга не наблюдалось. Результаты лечения по схеме CHOP неудовлетворительные.



ЛИТЕРАТУРА

1. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W. (eds.) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. — Lyon: IARC Press, 2001.
2. Тулицын Н. Н. Иммунодиагностика острых лейкозов и неходжкинских лимфом. В кн.: Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — С. 338–370.
3. Тулицын Н. Н., Шолохова Е. Н., Андреева Л. Ю. и др. Иммунодиагностика лимфом. Современная онкология. Экстра-выпуск 2002: 4–12.
4. Поддубная И. В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — С. 724–771.
5. Anagnostopoulos I., Hummel M., Stein H. Frequent Presence of Latent Epstein-Barr Virus Infection in Peripheral T Cell Lymphomas. *Rev. Leuk. Lymph.* 1995; 19(1–2): 1–12.
6. Anagnostopoulos I., Hummel M., Kaudewitz P. et al. Low incidence of Epstein-Barr virus presence in primary cutaneous T-cell lymphoproliferations. *Br. J. Dermatol.* 1996; 134: 276.
7. Nakagawa A., Nakamura S., Ito M. et al. CD30-positive anaplastic large cell lymphoma in childhood: expression of p80Npm/alk and absence of Epstein-Barr virus. *Mod. Pathol.* 1997; 10: 210.
8. Kasai K., Kon S., Kikuchi K. et al. Expression of carbohydrate antigens, p80NPM/ALK, cytotoxic cell-associated antigens, and Epstein-Barr virus gene products in anaplastic large cell lymphomas. *Pathol. Int.* 1998; 48: 171.
9. Stein H., Mason D. Y., Gerdes J. et al. The expression of Hodgkin disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue — evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985; 66: 848–58.
10. Falini B., Bigerna B., Fizzotti M. et al. ALK expression defines a distinct group of T/null lymphomas (ALK lymphomas) with a wide morphological spectrum. *Am. J. Pathol.* 1998; 153: 875–86.
11. Stein H., Foss H. D., Durkop H. et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000; 96: 3681–95.
12. Krishnan K., Urbanski C. Lymphoma, malignant anaplastic (Ki 1+). *Med. J.* 2001; 2(9).
13. Foss H. D., Anagnostopoulos I., Araujo I. et al. Anaplastic large-cell lymphomas of T-cell and null-cell phenotype express cytotoxic molecules. *Blood* 1996; 88: 4005–11.
14. Moris S. W., Kirstein M. N., Valentine M. B. et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994; 263: 1281–4.
15. Bischof D., Pulford K., Mason D. Y. et al. Role of the nucleophosmin (NPM) portion of the non-Hodgkin's lymphoma-associated NPM-anaplastic lymphoma kinase fusion protein in oncogenesis. *Mol. Cell Biol.* 1997; 17: 2312–35.
16. Ковригина А. М., Пробатова Н. А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. — М.: МИА, 2007. — 214 с.
17. Horie R., Watanabe M., Ishida T. et al. The NPM-ALK oncoprotein abrogates CD30 signaling and constitutive NF- κ B activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell* 2004; 5: 353–64.
18. ten Berge R. L., de Bruin P. C., Oudejans J. J. et al. ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma demonstrates similar poor prognosis to peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Histopathology* 2003; 43: 462–9.
19. Au W. Y., Liang R. Peripheral T-cell lymphoma. *Curr. Oncol. Rep.* 2002 Sep; 4(5): 434–42.
20. 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.
21. Asano N., Suzuki R., Kagami Y. et al. Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 1284–93.
22. Savage K. J. Aggressive Peripheral T-Cell Lymphomas (Specified and Unspecified Types). *Hematology* 2005; 1: 267–77.
23. Nacht M., Dracheva T., Gao Y., Chen Y. Molecular characteristics of non-small cell lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 15203–8.
24. Poppema S. Case no D2 Slide workshop T-cell lymphomas: Comparison of Eastern and Western Experience. Pre-Congress Meeting of XX International Congress of The International Academy of Pathology, 1994.
25. Simon H. U., Plotz S. G., Dummer R., Blaser K. Abnormal clones of T-cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1112–20.
26. Yang G. C., Yee H. T., Wu C. D. et al. TIA-1+ cytotoxic large T-cell lymphoma of the mediastinum: case report. *Diagn. Cytopathol.* 2002; 26: 154–7.
27. Петерсон Б. Е. Справочник по онкологии. — М.: Медицина, 1964. — 281–289 с.
28. Harris N. L., Jaffe E. S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study group. *Blood* 1994; 84: 1361–92.
29. Besien K., Kelta M., Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma: A review of pathology and management. *J. Clin. Pathol.* 2001; 19(6): 1855–64.
30. Zinzani P. L., Martelli M., Bertini M., Gianni A. M. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002; 87: 1258–64.
31. Banks P. M., Metter J., Allred D. C. Anaplastic large cell (Ki-1) lymphoma with histiocytic phenotype simulating carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990; 94: 445–52.
32. Chan J. K. C., Ng C. S., Leung W. T. et al. Anaplastic large cell Ki-1 lymphoma of bone. *Cancer* 1991; 68: 2186–91.
33. Kadin M. E. Ki-1 positive anaplastic large cell lymphoma: a clinicopathologic entity (Editorial). *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 533–6.
34. Fanin R., Silvestri F., Geromin A. et al. Primary systemic CD30 (Ki-1)-positive anaplastic large cell lymphoma of the adult: sequential intensive treatment with the F-MACHOP regimen (+/- radiotherapy) and autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87(4): 1243–8.
35. Orr T. S., Aisner J. Performans Status Assessment among Oncology Patients: A Review. *Cancer Treat. Rep.* 1986; 70: 1423–9.
36. Shipp M. A. The international non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 987–94.
37. Rudiger T., Weisenburger D. D., Anderson J. R. et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol.* 2002 Jan; 13(1): 140–9.
38. Evens A. M., Gartenhaus R. B. Treatment of T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2004 Aug; 5(4): 289–303.
39. Осечинский И. В. Эпидемиология гемобластозов. В кн.: Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой. — М.: Медицина, 2007. — С. 258–299.
40. Lee H. J., Im J. G., Goo J. M. et al. Peripheral T-cell lymphoma: spectrum of imaging findings with clinical and pathologic features. *Radiographics* 2003 Jan-Feb; 23(1): 7–26; discussion 26–8.
41. Материалы 48-го ежегодного конгресса Американского общества гематологов. Онкогематология 2007; 2: 63–75.
42. Foss F. Overview of cutaneous T-cell lymphoma: prognostic factors and novel therapeutic approaches. *Leuk. Lymphoma.* 2003; 44(Suppl. 3): S55–61.
43. Dearden C. Alemtuzumab in peripheral T-cell malignancies. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2004 Aug; 19(4): 391–8.

