

ПЕРВИЧНАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

Л.А. Мазурок¹, О.А. Коломейцев², Г.С. Тумян², А.М. Ковригина², Т.Т. Кондратьева²,
Е.Н. Шолохова², Н.Н. Тупицын², И.Е. Тюрин², В.А. Уткина², Е.А. Османов²

¹Курганская областная клиническая больница, ²РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Проведен анализ клинико-иммунологических особенностей у 71 взрослого больного первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой. Стадия заболевания установлена в соответствии с критериями классификации Ann Arbor. Иммунологический вариант лимфомы определялся с помощью моноклональных антител к Т-, В-клеточным и другим маркерам опухолевых клеток на криостатных срезах и парафиновых блоках.

В 54 случаях диагноз подтвержден иммуноморфологически, у 17 больных — на основании клинических и морфологических признаков.

Мужчин и женщин было поровну. Возраст пациентов составлял от 16 до 66 лет (медиана 36 лет). В-симптомы выявлены у 35%, синдром верхней полой вены — у 42% больных. Особенности клинического течения заболевания определялись ростом опухоли в передневерхнем средостении с частым вовлечением в процесс легких, плевры, перикарда. В части случаев наблюдалось поражение шейных, надключичных, подмышечных лимфоузлов, мягких тканей передней грудной стенки, а также почек, надпочечников и костей.

К иммунологическим особенностям опухолевых клеток отнесены отсутствие антигенов CD10 и CD21, экспрессия CD23 у 29% больных, обнаружение антигена CD38 у 56% и отсутствие экспрессии HLA-DR у 20% больных.

Первой линией терапии больных могут являться программы MACOP-B или R-CHOP.

Ключевые слова: первичная медиастиальная крупноклеточная лимфома, опухоль передневерхнего средостения

PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA

L.A. Mazurok¹, O.A. Kolomeytssev², G.S. Tumyan², A.M. Kovrigina², T.T. Kondratieva²,
E.N. Sholokhova², N.N. Tupitsyn², I.E. Tjurin², V.A. Utkina², E.A. Osmanov²

Regional Clinical Hospital, Kurgan¹, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow²

We analysed clinical and immunological features of 71 patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. Disease stages were determined according to Ann Arbor staging system. Immunological type of lymphoma was defined using monoclonal antibodies to T- and B-cell lymphocytic markers, and some other antigens in frozen sections or paraffin embedded biopsies blocks.

Diagnosis of primary mediastinal large B-cell lymphoma was confirmed by immunomorphologic study in 54 cases or by clinical and morphologic features in 17 cases.

Gender distribution was equal. Median age was 36 (range 16–66) years. B-symptoms were detected in 35%, superior vena cava syndrome — in 42% patients.

Distinctive clinical feature depends on the tumor growth in anterior-superior mediastinum with frequent involvement of lungs, pleura, and pericardium. In some cases we observed involvement of neck, supraclavicular and axillary lymph nodes, soft tissues of chest anterior surface as well as kidney, suprarenal gland and bones.

Immunologic properties were presented by absence of CD10 and CD21 antigens, expression of CD23 in 29% of patients and CD 38 in 56%, absence of expression HLA-DR in 20% patients.

MACOP-B or R-CHOP regimens may be the first line therapy in this patient population.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, tumor of anterior-superior mediastinum.

Введение

В средостении могут развиваться различные злокачественные новообразования. Эти опухоли могут быть как первичными, так и вторичными. Среди первичных опухолей средостения подавляющее большинство (80%) составляют опухоли негемопозитической природы (тимомы, тератомы, невриномы, герминомы и др.). В группе лимфоидных опухолей наиболее часто (14–15%) диагностируется лимфома Ходжкина. Доля неходжкинских лимфом (НХЛ) составляет лишь 5%. Вторичное вовлечение медиастиальных структур при НХЛ на всем протяжении болезни диагностируется в 15–25% случаев [1, 2].

Первые сообщения в печати о первичных медиастиальных лимфомах появились в начале 1970-х годов. В них обычно анализировалось небольшое число клинических наблюдений. В те годы по морфологическому субстрату опухоль в средостении расценивалась

либо как ретикулярно-клеточная саркома, либо как гистиоцитарная лимфома [3]. В дальнейшем, основываясь только на морфологических данных, традиционно считалось, что в переднем средостении первично развиваются преимущественно лимфома Ходжкина и Т-лимфобластные лимфомы [4–6]. Трудности дифференциальной диагностики объяснялись чрезвычайным полиморфизмом опухолевых клеток [7]. Однако в 1980 г. А. Lichtenstein и соавт. [1] впервые представили подробное клиническое и морфологическое описание особого варианта НХЛ с первичным поражением средостения, впоследствии введенного в классификацию ВОЗ (2001) как первичная медиастиальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ). Важную роль в признании данного варианта лимфомы как отдельной нозологической единицы сыграла работа Р. Isaacson и соавт. [6], в которой дана подробная иммунофенотипическая характеристика собственных

В-клеток вилочковой железы с обоснованием их отличия от популяции В-клеток фолликулярного центра, мантийной зоны, а также мукозоассоциированных В-клеток. Обнаружение среди лимфоидных опухолей переднего средостения значительной доли В-ККЛ заставило заново пересмотреть всю ранее сложившуюся систему взглядов. Выделение медиастинальной В-ККЛ как самостоятельного нозологически очерченного варианта опухоли связано как с достижениями клиники в целом, так и с широким внедрением в клиническую практику иммуногистохимических методов обследования больных.

В настоящее время известно, что первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ — самостоятельный клинико-иммуноморфологический вариант диффузных В-ККЛ. Опухоль развивается из «собственных» В-клеток вилочковой железы и имеет характерные клиническое течение и пути распространения. Клиническими особенностями данного варианта лимфомы являются локализация опухоли в передневерхнем средостении и длительное местное распространение на близлежащие органы и ткани без ранних отдаленных метастазов. Принято считать, что первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ чаще всего поражает пациентов молодого возраста (четвертое десятилетие, медиана 30—35 лет) с некоторым преобладанием женщин. По данным разных авторов, частота этого вида лимфомы находится в диапазоне от 2 до 5% от всех НХЛ. Каких-либо расовых или географических особенностей не описано [8—11].

Вилочковая железа (тимус) — лимфоэпителиальный орган, основным структурным элементом которого является тимическая долька. Внутри каждой дольки лимфоидные клетки (timoциты) образуют наружную корковую зону и внутреннюю мозговую. По мере старения организма тимус претерпевает обратное развитие. У человека оно начинается в период полового созревания и продолжается до конца жизни. Возрастная инволюция прежде всего захватывает корковую зону долек, вплоть до полного ее исчезновения, при сохранности мозговой зоны.

В вилочковой железе Т-лимфоциты составляют 60—80%, а В-лимфоциты лишь 0,5—2%, и располагаются они в периваскулярных пространствах мозгового слоя долек. В тимусе описано существование двух типов В-клеток: клетки, окружающие тельца Гассала, и так называемые астероидные клетки [12]. В целом собственные В-лимфоциты мозгового слоя вилочковой железы экспрессируют маркеры CD19, CD20, CD22, CD23, IgM и не экспрессируют антиген CD21.

С возрастом происходит не только обратное развитие тимуса, но и его гистологическая перестройка. В периваскулярных пространствах мозгового слоя увеличивается площадь зон, богатых В-лимфоцитами. Считается, что в собственных В-клетках тимуса возможна мутация в генах, кодирующих вариабельные области тяжелых цепей иммуноглобулинов. Вероятно, именно из этих клеток в последующем и развивается медиастинальная лимфома. Не исключено, что родоначальником опухолевых В-клеток, составляющих субстрат первичной медиастинальной лимфомы, является нециркулирующая субпопуляция В-клеток мозгового слоя вилочковой железы [6, 12].

Редкость патологии, трудности диагностики, тяжесть клинических симптомов, особенности распространения и ответ на терапию во многом обусловлены биологическими особенностями опухоли.

Материалы и методы

Был обследован 71 взрослый пациент с первичной медиастинальной В-ККЛ. Все больные находились на лечении в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1992 по 2005 г.

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

Во всех случаях диагноз устанавливался только после биопсии первичной опухоли в средостении или ее метастазов с последующим иммуногистохимическим и морфологическим исследованием опухолевой ткани. Вторичность метастатических опухолевых поражений за пределами средостения была подтверждена тщательно изученным анамнезом и результатами клинико-инструментальных методов обследования.

Установление стадии лимфомы проводилось в соответствии с классификацией, принятой в Ann Arbor (1971) и дополненной в Cotswald (1989).

Для оценки ширины средостения использовали медиастинально-торакальный индекс (МТИ) — отношение максимальной ширины тени средостения к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте (уровень T_v—T_v-позвонок) 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 средних размерах грудной клетки. Ширина тени средостения менее 10 см соответствует МТИ < 0,33.

Морфологическая диагностика НХЛ и ее вариантов производилась по результатам гистологического исследования опухолевой ткани в соответствии с критериями и терминологией классификации опухолей кровеносной и лимфоидной тканей ВОЗ [9].

Иммунологическое фенотипирование опухолевых клеток проведено иммуногистохимическим методом с использованием широкой панели моноклональных антител к антигенам Т-, В-лимфоцитов, миеломоноцитарных клеток, а также к ряду нелинейных и активационных антигенов. Иммунологический фенотип опухолевой ткани изучали на криостатных срезах и парафиновых блоках.

У 54 больных диагноз первичной медиастинальной В-ККЛ установлен на основании типичной морфологической картины и характерного иммунологического фенотипа опухолевых клеток. У остальных 17 больных иммунологическое исследование опухолевой ткани не проводилось, и первичная медиастинальная В-ККЛ диагностирована только на основании клинических и морфологических признаков.

Мужчин и женщин было 35 и 36 соответственно. Возраст пациентов составлял от 16 до 66 лет (медиана

36 лет). В-симптомы выявлены у 35% больных, синдромом компрессии верхней полой вены (ВВП) — у 42%. Локализованные (I—II) стадии заболевания диагностированы у 50 (70%) пациентов, генерализованные (III—IV) — у 21 (30%). Массивное опухолевое поражение средостения ($MTI \geq 0,33$) диагностировано у 82% больных. Часто поражались легкие и плевра (55 и 51% соответственно), поражение перикарда диагностировано у 25% больных. Опухолевое поражение почек верифицировано у 6 пациентов, надпочечников — у 5, костей — у 12, щитовидной железы и желудка — у 3, тонкой кишки и яичников — по 1 случаю. Вовлечение в опухолевый процесс ЦНС диагностировано у трех пациентов. Поражения костного мозга не наблюдалось ни у одного больного.

Распределение пациентов по группам риска производилось в соответствии с критериями международного прогностического индекса (МПИ) [13].

Результаты лечения оценивались в соответствии с международными критериями ответа опухоли на лечение [14].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS на основе созданной базы данных. Обработка включала корреляционный анализ, сравнение средних, анализ по таблицам сопряженности признаков с применением критерия χ^2 , построение кривых выживаемости по методике Каплана — Майера и оценку достоверности различий выживаемости [15].

Результаты и обсуждение

Первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ имеет свои особенности, связанные с полом и возрастом больных и отличающие ее от других вариантов НХЛ.

D. Cazals-Hatem и соавт. [2] в большом исследовании обнаружили, что из 141 пациента с первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ 59% составляли молодые женщины (средний возраст 37 лет), тогда как при других вариантах крупноклеточных лимфом (916 больных) женщин оказалось 42%, а средний возраст составил 54 года.

Первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ характеризуется быстрым ростом в ограниченном пространстве передневерхнего средостения. Через несколько месяцев от начала заболевания опухоль иногда достигает таких размеров, что начинает сдавливать медиастинальные структуры. Клинические проявления на момент диагностики, как правило, четко очерчены. Характерными жалобами больных являются боли в грудной клетке, продуктивный кашель, одышка. Нередко выявляются одутловатость лица, набухание шейных и подкожных вен передней грудной стенки, отек молочных желез у женщин. К моменту первичной диагностики компрессия ВВП отмечается у 30—40% больных [10, 11, 16, 17]. Кроме того, могут развиваться двусторонний паралич диафрагмального нерва с дыхательной недостаточностью, осиплость голоса, нарушение глотания и т.д. [10]. Симптомы опухолевой интоксикации (В-симптомы) встречаются в 30—43% случаев [7, 10, 11]. Необходимо подчеркнуть, что в начальный период развития заболевание протекает бессимптомно. Клинические проявления возникают лишь при таком увеличении опухоли, которое приводит к сдавлению и смещению органов средостения [18].

Для данного заболевания на момент диагностики характерно раннее экстранодальное распространение опухоли на смежные органы внутри грудной полости при отсутствии генерализации процесса. Считается, что плотные образования, иногда пальпируемые в надключичных областях, часто являются периферическими фрагментами единого опухолевого конгломерата в средостении [10]. В то же время авторы отмечают, что хотя периферическая лимфаденопатия и нехарактерна для первичной медиастинальной В-ККЛ, иногда возможно вовлечение периферических лимфатических узлов, в первую очередь шейно-надключичных областей.

Следующей отличительной чертой первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ является ее отдаленное экстраторакальное метастазирование на более поздних этапах течения болезни и при рецидивах. В крупном исследовании GELA (1996) продемонстрированы возможность вовлечения в опухолевый процесс селезенки, почек, надпочечников, а также крайняя редкость поражения костного мозга и ЦНС [2]. В пояснении к классификациям REAL [8] и ВОЗ [9] отмечается, что при прогрессировании или при рецидивах первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ возможно поражение печени, почек, надпочечников, кожи, желудочно-кишечного тракта, придатков, ЦНС, костей, селезенки. K. Besien и соавт. [10] делают вывод, что поражение костного мозга, а также экстраторакальное метастазирование нетипичны на момент первичной диагностики заболевания, тогда как при прогрессировании или рецидиве лимфомы вовлечение в опухолевый процесс паренхиматозных органов (печень, почки, ЦНС) является характерным. Авторы отмечают, что вовлечение в опухолевый процесс ЦНС обычно проявляется либо объемным поражением вещества мозга, либо парезом черепных нервов, но никогда не подтверждается люмбальной пункцией.

Диагностика первичной медиастинальной лимфомы — непростая задача. Сложности связаны с анатомо-топографической локализацией первичной опухоли, с необходимостью использования инвазивных методов обследования для получения материала с последующей иммуноморфологической верификацией диагноза. К основным методам идентификации первичной лимфомы средостения относятся медиастиноскопия или торакотомия с биопсией опухолевой ткани, а также биопсия периферических лимфоузлов в случае их вовлечения.

Многочисленные секционные находки — остатки тимического эпителия и тимических эпителиальных кист, фрагменты долек вилочковой железы, а также тельца Гассала, выявленные в образцах опухолевой ткани, свидетельствуют о том, что первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ первично исходит из вилочковой железы. В целом опухолевый инфильтрат характеризуется необычайно клеточным полиморфизмом, связанным, прежде всего, с различной конфигурацией ядер опухолевых клеток, присутствием многоядерных форм [19]. Обилие митозов в препаратах свидетельствует о высоком пролиферативном потенциале опухоли [20].

В классификации ВОЗ (2001) морфологически первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ в большинстве случаев характеризуется как массивный

диффузный пролиферат опухолевых клеток с широкой светлой цитоплазмой и фиброзом ячеистого типа. В опухолевой ткани могут обнаруживаться остатки вилочковой железы. Клетки лимфомы различаются как размерами, так и формой ядер. Кроме того, эти различия могут выявляться в пределах одного образца опухолевой ткани.

М. Al-Sharabati и соавт. [17] исследовали образцы опухоли на криостатных срезах и обнаружили следующий фенотип: CD19+, CD22+, CD37+, CD21-, Ig-. Кроме того, анализ Т-клеточных антигенов (CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD43) на поверхности опухолевых клеток показал, что у большинства больных эти маркеры не экспрессировались. Спектр дифференцировочных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD37) на поверхности опухолевых клеток первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ соответствует конечным этапам В-клеточной дифференцировки [21].

Данные литературы позволяют заключить, что наиболее характерным фенотипом первичной медиастинальной В-ККЛ является CD19+, CD20+, CD22+, CD37+, CD21-, CD10-, CD5-, CD3-, SIg-. Аналогичные данные можно найти и в работе К. Besien и соавт. [10]. Авторы полагают, что вполне достаточным является следующий иммунофенотипический профиль: CD19+, CD20+, CD21-, HLA-DR-. Отсутствие HLA-DR является фенотипическим отличием от других В-ККЛ [2, 7, 10]. Представленная иммунологическая характеристика опухолевых клеток подтверждает гипотезу о том, что первичная медиастинальная лимфома развивается из собственных В-клеток тимуса, поскольку ее фенотип идентичен фенотипу собственных В-клеток вилочковой железы — CD19+, CD21-, CD10-, Ig- [6, 12].

Привлекает внимание работа, в которой проводится анализ антигенов гистосовместимости (HLA) I—II классов у больных первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ. При исследовании были обнаружены выраженные дефекты экспрессии этих антигенов, отражающие высокую степень малигнизации лимфомы [21]. В исследовании показано, что дефекты экспрессии антигенов I класса отмечаются чаще, чем II класса. Антигены I класса являются посредниками между цитотоксичными Т-лимфоцитами и, в данном случае, В-клетками. Опухолевые клетки, недостаточно экспрессирующие маркеры гистосовместимости I класса (HLA-A, В, С), вероятно, избегают иммунной атаки цитотоксическими Т-клетками. Этим можно объяснить клиническую агрессивность первичных медиастинальных (тимических) В-ККЛ. Антигены гистосовместимости II класса ответственны за В-клеточную активацию и созревание. Дефекты экспрессии структурных детерминант этих молекул, по мнению Р. Moller и соавт. [21], могут способствовать трансформации иммунологически «неполноценных» В-клеток в первичную медиастинальную В-ККЛ.

Для определения прогноза у больных злокачественными лимфомами после изучения 12 различных показателей более чем у 3000 больных НХЛ было выделено 5 независимых неблагоприятных прогностических факторов: возраст старше 60 лет, стадии III—IV, общее состояние больного, соответствующее пунктам 2—4 по шкале ECOG, число зон экстранодального поражения более 1, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ)

более чем в 2 раза [13]. По числу этих показателей сформированы группы низкой (0—1 фактор), промежуточной/низкой (2 фактора), промежуточной/высокой (3 фактора) и высокой (4—5 факторов) степени риска.

В настоящее время разработано много различных программ полихимиотерапии (ПХТ) первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ (ACVBP, M-BACOD, m-BACOD, MACOP-B, ProMACE-CytaBOM, C-MOPP, CHOP-B, DHAP и др.). В работах А. Bosly и соавт. [22], С. Haioun и соавт. [23] не обнаружено достоверных различий в ответе на проводимую интенсивную химиотерапию, какая бы комбинация цитостатиков ни использовалась. G. Todeschini и соавт. [24] сравнили две программы ПХТ — CHOP в полных дозах и MACOP-B. Авторы пришли к выводу, что первая программа недостаточно эффективна, тогда как курс ПХТ по схеме MACOP-B дал 85% полных ремиссий. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 90%. Примерно такие же результаты получены в крупном ретроспективном итальянском исследовании 2002 г., проведенном Р. Zinzani и соавт. [11] (в исследование были включены 426 первичных больных). Авторы заключают, что у пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ предпочтительной является терапия по схеме MACOP-B.

В настоящее время на основании данных литературы в отношении больных первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ лечебная тактика представляется следующей. Первичным больным следует провести терапию по схемам, содержащим антрациклиновые препараты. Предпочтение отдается программе MACOP-B. После завершения терапии должны быть выполнены компьютерно-томографическое исследование и скintiграфия с ⁶⁷Ga. Риск рецидива заболевания высок, если результаты вышеперечисленных исследований свидетельствуют об остаточной опухолевой массе в средостении (остается более 20% первоначального опухолевого объема). При достижении полной ремиссии с целью ее консолидации проводится лучевая терапия в виде локального облучения исходной зоны поражения, а также лимфатических коллекторов, расположенных выше диафрагмы (в случае их вовлечения в злокачественный процесс), в суммарной дозе 30—46 Гр. Возможен другой вариант консолидации ремиссии — высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток [10]. Авторы считают, что оба варианта консолидации ремиссии возможны, так как в настоящее время нет данных относительно преимущества одного из лечебных подходов над другим. В Чикагском университете (штат Иллинойс, США) предпочтение отдается высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток [10].

Пациентам с шириной тени средостения менее 10 см (МТИ < 0,33) и I стадией заболевания можно ограничиться проведением 3 курсов химиотерапии по схеме R-CHOP. Если констатируется полная ремиссия, то с целью консолидации проводится лучевая терапия [25].

При поступлении в клинику большинство наших пациентов находились в удовлетворительном состоянии. У 39% больных состояние расценивалось как средней тяжести, а в 7% случаев — как тяжелое.

Локализованные (I—IIЕ) стадии заболевания диагностированы у 50 (70%) пациентов, генерализованные (III—IV) — у 21 (30%). По мнению P. Moller и соавт. [26], преобладающий локальный рост опухоли и инфильтрация соседних областей связаны со способностью клеток опухоли к локальной адгезивности, что опосредуется через CD11c. Массивное («bulky disease») поражение передневерхнего средостения (МТИ>0,33) выявлено у 82% больных.

Признаки синдрома сдавления ВПВ наблюдались у 42% больных, симптомы интоксикации отмечены у 35% пациентов. Выявлена достоверная взаимосвязь между наличием или отсутствием В-симптомов и стадией заболевания. Так, В-симптомы отсутствовали у 83% больных с начальными стадиями заболевания, тогда как

при генерализованных (III—IV) стадиях симптомов интоксикации не было лишь у 17% больных.

У 55% пациентов местное распространение опухоли характеризовалось поражением плевры и легких, а у 25% — перикарда и передней грудной стенки. Кроме того, наблюдалось поражение лимфатических узлов шеи, надключичных и подмышечных областей, мягких тканей.

Результаты, полученные в нашем исследовании, в основном согласуются с данными литературы. Так, у большинства больных наблюдался массивный опухолевый конгломерат в переднем верхнем средостении (МТИ>0,33) с распространением на близлежащие органы и ткани (легкие, плевру, перикард). Состояние пациентов оставалось удовлетворительным до тех пор, пока не развивался синдром компрессии ВПВ. Частота симптомов опухолевой интоксикации и синдрома компрессии ВПВ также соответствует данным литературы. В наших наблюдениях мы не нашли различий в частоте поражения между мужчинами и женщинами. Медиана возраста пациентов соответствовала четвертому десятилетию.

На момент диагностики III и IV стадии заболевания установлены 21 пациенту. У этих больных имелся распространенный опухолевый процесс с поражением почек (6), надпочечников (5), костей (12), щитовидной железы (3), желудка (3), тонкой кишки (1), яичников (1). Вовлечение в опухолевый процесс ЦНС носило исключительный характер, случаев нейролейкемии не выявлено. Отсутствие нейролейкемии, по-видимому, связано исключительно с адгезивностью опухолевых клеток. Поражения костного мозга не наблюдалось ни у одного больного. Таким образом, между нашими результатами, касающимися отдаленного экстранодального распространения, и данными, обозначенными в последних классификациях НХЛ (REAL, 1994; ВОЗ, 2001), также не было различий.

В наших наблюдениях при морфологическом исследовании опухолевой ткани переднего средостения у 41 больного первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ имела вид диффузного инфильтрата в фиброзно-жировой ткани. В ряде случаев удавалось отметить разрастание опухоли и в вилочковой железе.

Опухолевые клетки были разного размера (от среднего до крупного) с ядрами округлой, овальной, вытянутой, неправильной формы. Встречались клетки с многодольча-

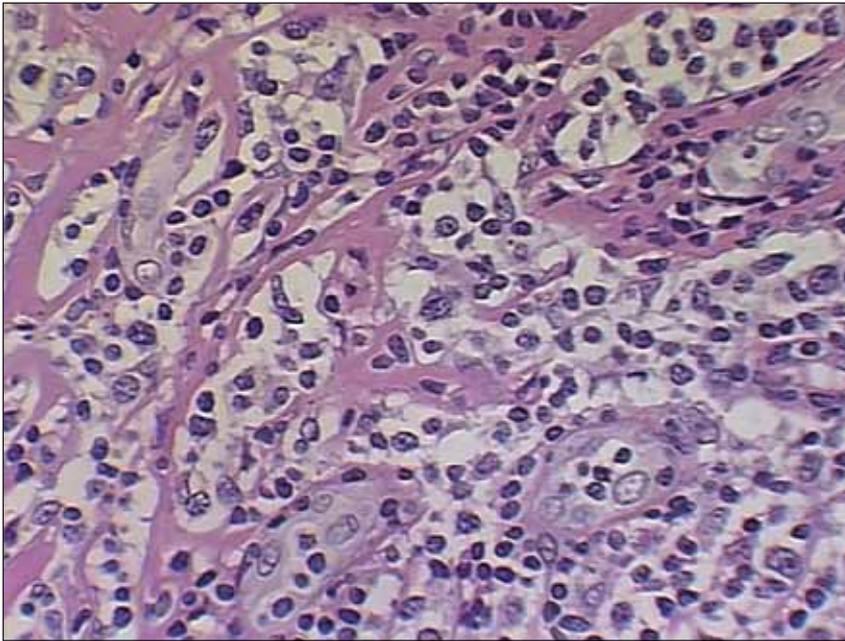


Рис. 1. Первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

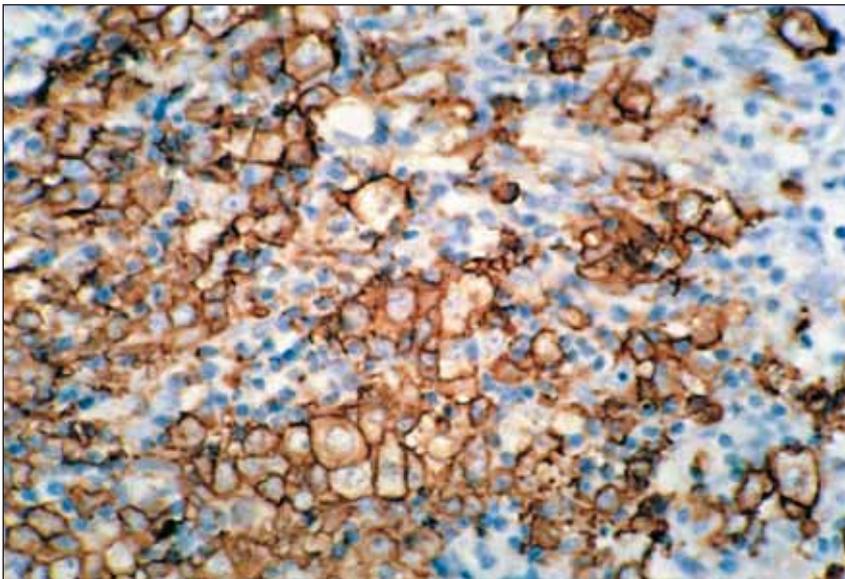


Рис. 2. Первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ. Экспрессия опухолевыми клетками CD20. Авидин-биотин-пероксидазный метод, ув. 400

тыми ядрами, а также многоядерные формы, часть которых напоминала клетки Березовского — Рид — Штернберга. Хроматин ядер обычно нежно-гранулярный с одной или несколькими четкими небольшими нуклеолами. Иногда встречались ядра пузырьковидные. В части случаев опухолевые клетки были монормфными, в других — плеоморфными.

В большинстве случаев по своим морфологическим характеристикам опухолевые клетки напоминали центробласты и центроциты. Цитоплазма злокачественных клеток обильная или умеренной ширины, бледная, светлая, реже слабо или умеренно базофильная. Среди опухолевых клеток часто обнаруживались в разных количествах малые лимфоциты, гистиоциты. Лимфоциты могли располагаться периваскулярно.

Характерным признаком являлся стромальный склероз: диффузный в виде тонких интерстициальных волокон, оплетающих клетки, и склероз в виде гиалинизированных прослоек, делящих опухоль на дольки (альвеолы), гнезда. В опухолевой ткани обнаруживались некротические изменения, в том числе обширные.

В некоторых случаях можно было видеть островки резидуального тимического эпителия, инфильтрированного опухолевыми клетками. Тимический эпителий при этом мог подвергаться гиперплазии. Характерным морфологическим признаком являлась также инфильтрация опухолевыми клетками субинтимы и стенки крупных кровеносных сосудов. Типичная морфологическая картина первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ представлена на рис. 1.

При иммунологическом исследовании опухолевые клетки во всех 54 случаях характеризовались выраженной экспрессией общелейкоцитарного антигена CD45. В-клеточная природа лимфомы доказана обнаружением на мембране опухолевых клеток обще-В-клеточного антигена CD19, а также маркеров зрелых этапов дифференцировки В-лимфоцитов — CD20, CD22, CD37 (рис. 2). Маркеры клеток-предшественников на опухолевых клетках отсутствовали. По нашим данным, к ос-

бенностям иммунофенотипа первичной медиастинальной В-ККЛ можно отнести отсутствие экспрессии CD10 и CD21 на мембране злокачественных клеток, экспрессию маркера CD23 у трети больных, обнаружение антигена CD38 более чем у половины пациентов и, самое главное, отсутствие или слабую экспрессию молекул HLA-DR более чем у 20% больных. Как уже говорилось, отсутствие HLA-DR считается весьма характерным для первичных медиастинальных (тимических) В-ККЛ и никогда не наблюдается при других вариантах НХЛ.

При анализе прогностического значения отдельных исходных клинических и некоторых иммуноморфологических признаков и их влияния на длительность ремиссии и сроки жизни больных первичной медиастинальной В-ККЛ установлено, что 75% больных относились к группам низкой и промежуточной низкой степени риска. По всей вероятности, это можно объяснить тем, что три из пяти прогностических признаков, обозначенных в МПИ, — молодой возраст больных, ранние стадии заболевания и удовлетворительный статус пациентов — послужили причиной включения основной массы больных в группы низкой и промежуточной низкой степени риска. Кроме того, необходимо признать, что из множества параметров, изученных нами, прогностическое значение имели только те 5 признаков, которые обозначены в МПИ.

Для лечения больных первичной медиастинальной В-ККЛ применялись различные программы ПХТ, в 24 случаях с лучевой консолидацией. Основным методом ПХТ большинства первичных больных была схема СНОР в стандартном режиме. У 9 из 71 больных к схеме СНОР добавлялась мабтера (ритуксимаб). ПХТ по схеме MACOP-B проведена 10 первичным больным. В анализируемой группе больных общая эффективность лечения, т.е. достижение полной и частичной ремиссии, составила 61% (полные ремиссии — 34%, частичные — 27%). В группе больных с полной ремиссией медиана безрецидивной выживаемости не достигнута. Рецидивы в течение года наступили у 7 больных. Наилучшие ре-

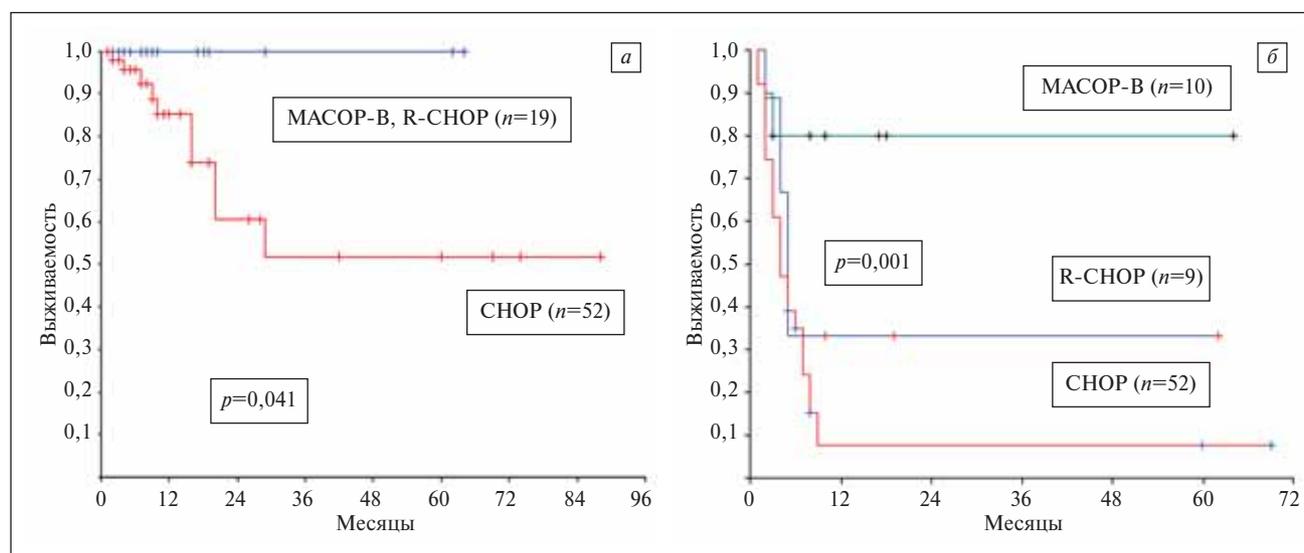


Рис. 3. Общая выживаемость (а) и выживаемость, свободная от неудач лечения (б), больных первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ (n=71) в соответствии с методом ПХТ при первом обращении больных а — медиана выживаемости в обеих группах не достигнута, различия статистически достоверны ($p < 0,05$); б — различия в выживаемости между группами больных высокодостоверны ($p = 0,001$)

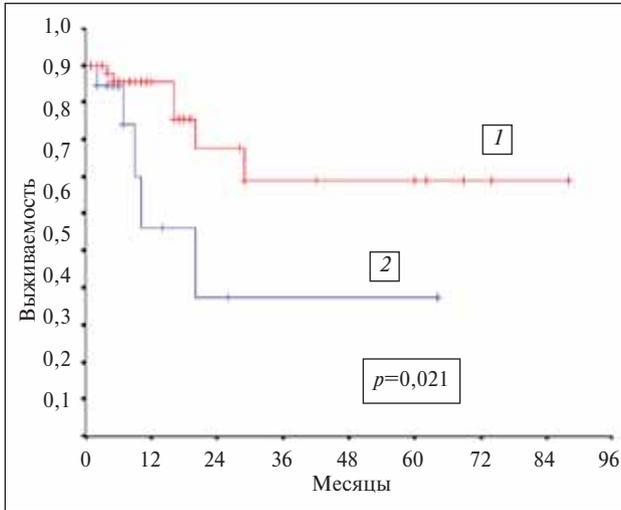


Рис. 4. Общая выживаемость больных разных прогностических групп ($n=71$) в соответствии с МПИ.

1 — низкий и промежуточный низкий риск ($n=53$);

2 — промежуточный высокий и высокий риск ($n=18$).

Различия между группами статистически достоверны ($p=0,021$)

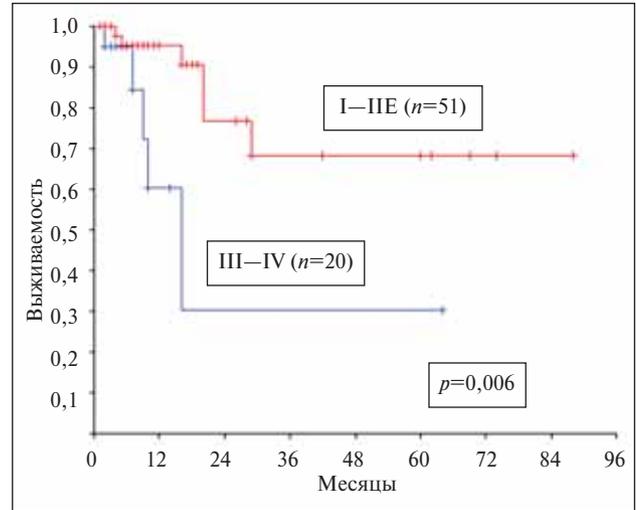


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ ($n=71$) в соответствии со стадиями распространения опухоли.

Срок наблюдения от 3 до 64 мес ($p = 0,006$)

зультаты лечения достигнуты при проведении химиотерапии по схемам MACOP-B (80% полных ремиссий) и R-CHOP. Безусловно, группы больных малочисленны, и тем не менее использование этих схем ПХТ позволило достоверно улучшить показатели общей выживаемости и выживаемости, свободной от неудач лечения (рис. 3). Согласно данным литературы, у пациентов с первичной медиастинальной (тимической) В-ККЛ предпочтительной является терапия по схеме MACOP-B [10, 11, 24].

Большинство полных ремиссий (47%) получено у пациентов из группы низкой степени риска, тогда как ни у одного из больных, отнесенных к группе высокой степени риска, достичь полной ремиссии не удалось. Отдаленные результаты лечения у больных разных групп риска свидетельствуют о том, что в группе больных низкой и промежуточной низкой степенью риска медиана выживаемости не достигнута, а в группе промежуточной высокой и высокой степенью риска она составила 20 мес (различия между группами статистически достоверны; рис. 4).

Следует отметить, что стадии заболевания (локализованные, распространенные) имели самостоятельное прогностическое значение. При локализованных (I–IIЕ) стадиях частота полных ремиссий была вдвое больше, чем при генерализованных (40 и 20% соответственно). Общая выживаемость была достоверно выше при локализованных стадиях (рис. 5).

Таким образом, первичная медиастинальная (тимическая) В-ККЛ является самостоятельным клинико-иммуноморфологическим вариантом экстранодальных НХЛ с характерным клиническим течением, определенными путями распространения. Клиническими особенностями данного варианта лимфомы являются локализация опухоли в передневерхнем средостении и длительное местное распространение на близлежащие органы и ткани без ранних отдаленных метастазов. Кроме того, типично массивное поражение передневерхнего средостения (82%), что довольно часто (42%) сопровождается развитием синдрома компрессии ВПВ. На более поздних этапах развития заболевания возможны отдаленные экстранодальные метастазы в печени, костях, селезенке, почках, надпочечниках, щитовидной железе. Поражение костного мозга, ЦНС (вещества, оболочек мозга) не наблюдалось. К особенностям иммунологического фенотипа первичной медиастинальной В-ККЛ относятся отсутствие антигена CD10 в 100%, экспрессия маркеров CD23 в 29% и отсутствие экспрессии HLA-DR в 20% случаев на мембране злокачественных клеток, обнаружение антигена CD38 более чем у половины больных.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что при правильной и адекватной по интенсивности химиотерапии (MACOP-B/R-CHOP) с добавлением лучевой терапии можно получить 58% полных и 42% частичных ремиссий. Все больные ко времени окончания настоящего исследования находятся под наблюдением.

Л и т е р а т у р а

- Lichtenstein A.K., Levine A., Taylor C.R. et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med* 1980;68:504–14.
- Cazals-Hatem D., Lepage E., Brice P. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA study. *Am J Surg Pathol* 1996;20(7): 877–88.
- Benjamin S.P., McCormack L.J.,

- Effer D.B., Groves L.K. Primary lymphatic tumors of the mediastinum. *Cancer* 1972;30:708–12.
- Nathwani B.N., Kim H., Rappaport H. Malignant lymphoma lymphoblastic. *Cancer* 1976;38:964–83.
- Rosen P.J., Feinstein D.I., Pattengale P.K. et al. Convoluted lymphocytic lymphoma in adults: A clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1978;89:319–24.

- Isaacson P.G., Norton A.J., Addis B.J. The human thymus contains a novel population of B lymphocytes. *Lancet* 1987;2:1488–91.
- Lamarre L., Jacobson J.O., Aisenberg A.C., Harris N.L. Primary large cell lymphoma of the mediastinum: a histologic and immunophenotypic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13: 730–9.
- 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Hofmann W.J., Momburg F., Moller P., Otto H.F. Intra and extrathymic B cells in physiologic and pathologic conditions. *Virchows Arch [A]* 1988; 412:431—42.
13. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987—94.
14. 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.
15. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457.
16. Jacobson J.O., Aisenberg A.C., Lamarre L. et al. Mediastinal large cell lymphoma: an uncommon subset of adult lymphoma curable with combined modality therapy. *Cancer* 1988;62:1893—8.
17. Al-Sharabati M., Chittal S., Duga-Neulat I. et al. Primary anterior mediastinal B-cell lymphoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Cancer* 1991; 67:2579—87.
18. Петерсон Б.Е. Справочник по онкологии. М., Медицина; 1964. с. 281—9.
19. Пробатова Н.А. Клиническая онкогематология. М., Медицина; 2001. с. 301—13.
20. Moller P., Lammler B., Eberlin-Gonska K. et al. Primary mediastinal clear cell lymphoma of B cell type. *Virchows Arch [A]* 1986; 409:79—92.
21. Moller P., Moldenhauer G., Momburg F. et al. Mediastinal lymphoma of clear cell type is a tumor corresponding to terminal steps of B cell differentiation. *Blood* 1987;69:1087—95.
22. Bosly A., Lepage E., Coiffier B. et al. Alternating chemotherapy does not improve results in poor prognosis aggressive lymphomas. LNH87 protocol group 3: a GELA study [Abstract]. *Blood* 1993;82(Suppl 2):136a.
23. Haioun C., Lepage E., Gisselbrecht C. et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation (ABMT) with sequential chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in first complete remission: a study of 464 patients (LNH 87 protocol). A GELA study. *J Clin Oncol* 1995; (in press).
24. Todeschini G., Ambrosetti A., Meneghini G. et al. Mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 21 patients. *J Clin Oncol* 1990;8:804—8.
25. Miller T.P., Dahlberg S., Cassady J.R. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localised intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21—6.
26. Moller P., Matthaei-Maurer D.U., Hofmann W.J. et al. Immunophenotypic similarities of mediastinal clear-cell lymphoma and sinusoidal (monocytoid) B-cells. *Int J Cancer* 1989;43:10—6.
27. Демина Е.А. Клиническая онкогематология. М., Медицина; 2001. с. 314—76.
28. Джумабаева Б.Т., Готман Л.Н., Шавлохов В.С. и др. Возможности способа отсроченной денситометрии «позднего (фиксированного) контраста», применяемого в качестве теста опухоли в остаточном образовании средостения при первичных медиастинальных лимфосаркомах после окончания полихимиотерапии. *Тер арх* 2002;74(7):53—6.
29. Джумабаева Б.Т., Воробьев А.И., Капланская И.Б. и др. Морфологические, морфометрические и иммунофенотипические характеристики первичной медиастинальной В-клеточной лимфосаркомы. *Тер арх* 2003;75(7): 34—8.
30. Дзембак Т.М., Гуркало В.К., Гершанович М.Л. Оценка степени злокачественности В-клеточных неходжкинских злокачественных лимфом методом иммунофенотипирования. *Вопр онкол* 1998;44(2):187—9.
31. Круглова Г.В., Финюгина И.А. Частота и характер рецидивов после комбинированного лечения лимфосарком I—II стадии. В кн.: Новое в онкологии. Сборник научных трудов. Вып. 2. Под ред. И.В. Поддубной, Н.А. Огнерубова. Воронеж; 1997. с. 6—10.
32. Краевский Н. А., Смольяникова А. В., Саркисов Д.С. Патоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство для врачей. М., Медицина; 1993. Т. 2. с. 372—404.
33. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Тупицын Н.Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. М., Тверь, ООО «Издательство «Триада»; 2005. с. 15—6.
34. Островерхов Г.Е., Лубоцкий Д.Н., Бомаш Ю.М. Курс оперативной хирургии и топографической анатомии. М., Медицина; 1964. с. 443—8.
35. Отто Х. К классификации и дифференциальной диагностике первичных опухолей тимуса. Пат физиол и экспер терапия 1996;(3):34—41.
36. Пробатова Н.А. Морфологическая диагностика неходжкинских злокачественных лимфом (лимфосарком). *Арх патол* 1990;(9):72—5.
37. Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н., Флейшман Е.В. Основные принципы и диагностические критерии «Пересмотра Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей». *Арх патол* 1997;(4):65—77.
38. Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н., Флейшман Е.В. Основные принципы и диагностические критерии «Пересмотра Европейско-Американской классификации лимфоидных опухолей». *Арх патол* 1998;(4):61—71.
39. Соловьева Е.А., Круглова Г.В., Протасова А.К., Френкель М.А. Сравнительная характеристика состояния кровотока при лейкоэмизации лимфобластной лимфосаркомы и остром лимфобластном лейкозе. *Пробл гематол* 1978;(11):15—19.
40. Тупицын Н.Н. Иммуноморфологическая диагностика гемобластозов. В кн.: Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань, РИЦ «Титул»; 2000. с. 149—65.
41. Тупицын Н.Н., Шолохова Е.Н., Андреева Л.Ю. и др. Иммунодиагностика лимфом. *Соврем онкол* 2002; Экстравыпуск:4—12.
42. Abdou N.I., Lisak R.P., Zweiman B. et al. The thymus in myasthenia gravis — Evidence for altered cell populations. *N Engl J Med* 1974;291:1271—5.
43. Foucar K., McKenna R.W., Frizzera G. et al. Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the Lukes-Collins classification. *Cancer* 1982;49:888—97.
44. Warnke R.A., Weiss L.M., Chan J.K.C. et al. Tumors of the lymph nodes and spleen. In: Atlas of tumor pathology. Atlas of tumor pathology Armed Forces 3rd Series, Fascicle 14. Washington, Institute of Pathology; 1995.

Уважаемые коллеги!

**Подписаться на журнал «ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ»
на 2007 г. можно в любом отделении связи.**

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12313.