

Г.С.ГУЛЯН, Н.Д.ТАТАРКИНА

Проблема лимфом в Приморском крае

Приводятся результаты наблюдения 100 пациентов с лимфомами в возрасте от 21 года до 76 лет (64 мужчины и 36 женщин), которые проходили обследование и лечение в Приморском краевом онкологическом диспансере и гематологическом отделении Приморской краевой больницы № 2.

The problem of lymphomas in Primorsky Krai. G.S.GULYAN, N.D.TATARKINA (Vladivostok State Medical University).

Data of clinical examinations and chemotherapy of 100 patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas (64 men and 36 women at the age of 21–76 years), who were examined and treated in Primorsky Oncological Center and Primorsky regional clinical hospital № 2, are analyzed.

Лимфомы – гетерогенная группа злокачественных опухолей лимфоидной ткани. По гистологическому строению их разделяют на лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы. Опухолевым субстратом лимфомы Ходжкина являются клетки Березовского–Штернберга, которые представляют собой малигнизированный клон клеток лимфоидного ряда [4, 6, 9].

Лимфогранулематоз характеризуется системным увеличением лимфатических узлов. Начавшись в какой-либо анатомической области, чаще шеи, процесс распространяется на другие группы лимфатических узлов, которые могут достигать больших размеров и сливаться в конгломераты, но чаще они не превышают 3–4 см. Узлы безболезненны, склонны к спаиванию между собой, но не с кожей. Сдавливание окружающих тканей и анатомических структур может вызывать затруднение дыхания, кашель, асцит, отеки нижних конечностей и т.п. Кроме того, опухолевые клетки могут инфильтрировать внутренние органы. Чаще всего поражаются селезенка и печень, в ряде случаев страдает костный мозг и развивается анемия. Неспецифические симптомы у больных с интоксикационным синдромом – циклические приступы лихорадки, сопровождающиеся обильным потом, зуд, потеря массы тела. Неходжкинские лимфомы имеют схожую клиническую картину, но отличаются гистологически [8, 17].

В последнее десятилетие наблюдается рост заболеваемости лимфомами, особенно в развитых странах, что связано со старением населения и изменением экологической ситуации [2, 5, 18]. Наиболее отчетливо просматривается зависимость между увеличением числа лимфопролиферативных заболеваний и иммунных дисфункций, как наследственных [3, 5], так и приобретенных [7, 15]. Например, для больных СПИДом риск возникновения лимфом составляет 8% в первые два года и 19% в последующие годы развития заболевания [14, 16].

В России на лимфомы приходится 2,6% всех видов злокачественных опухолей [2, 10, 13]. В Приморском крае за период с 1999 по 2004 г. заболеваемость лимфогранулематозом равнялась 10,9, а неходжкинскими лимфомами – 14,0 чел. на 100 000 населения, что выше, чем в целом по России (соответственно 8,3 и 11,8) [2, 3].

Для гистологической верификации лимфогранулематоза используется Международная морфологическая классификация, основанная на иммуноморфологической характеристике

ГУЛЯН Грант Самсонович – аспирант, ТАТАРКИНА Нина Дмитриевна – доктор медицинских наук (Владивостокский государственный медицинский университет).

лимфомы Ходжкина, в которой выделяют 4 типа: 1) лимфоцитарный, 2) нодулярный склероз, 3) смешанно-клеточный, 4) лимфоидное истощение [11, 12]. Первые два относятся к прогностически благоприятным, два других – к заболеваниям с плохим прогнозом [12, 17].

По Международной клинической классификации для лимфогранулематоза и других лимфом выделяются 4 стадии: I – поражение одной лимфатической зоны или структуры, II – поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы, III – поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы, которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа (селезенки), IV – диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с поражением или без поражения лимфатических узлов либо изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных лимфоузлов [1, 15, 18].

В настоящей работе анализируются результаты наблюдения 100 пациентов с лимфомами в возрасте от 21 года до 76 лет (64 мужчины и 36 женщин), которые проходили обследование и лечение в Приморском краевом онкологическом диспансере и гематологическом отделении Приморской краевой клинической больницы № 2 в 2003–2005 гг.

Для полноценного обследования больных, кроме сбора клинических данных, применялись дополнительные инструментальные методы исследования: рентгенография грудной клетки и поясничной области, компьютерная томография всех этажей туловища, УЗИ брюшной полости, малого таза и подкожной клетчатки с находящимися в ней лимфоузлами, компьютерная ангиография (определялась центральная гемодинамика, а также гемодинамика легких и печени). Гистологическая верификация диагноза включала пункционную биопсию увеличенных узлов, ножевую биопсию и билатеральную трепанобиопсию костного мозга.

Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз). Среди 34 чел. с этим заболеванием пациентов с лимфогранулематозом стадии I не оказалось, больных на стадии II A и II B было 24, со стадией III – 10. Поздняя диагностика может быть объяснена тем, что в начальной стадии процесс, как правило, носит локальный характер. Неспецифические симптомы, такие как циклическая лихорадка, потливость, зуд, проявляются уже на данном этапе, но их не связывают с заболеванием лимфатической ткани.

Необходимо отметить, что основную часть больных составляют работоспособные лица среднего возраста.

Больные предъявляли жалобы на увеличение периферических лимфатических узлов, а также слабость, периодические приступы лихорадки, потливость и зуд. У всех обследованных размер подчелюстных, шейных, подключичных, подмышечных и паховых узлов превышал норму, составляя 2–6 х 2–4 см. Узлы были плотные, не спаянные с кожей, в ряде случаев сливались между собой в конгломераты. У 7 больных выявлены увеличенные внутригрудные лимфатические узлы. Признаков метастатического поражения легких и плевральных листков не обнаружено.

У 3 пациентов установлено увеличение селезенки (15–35 х 8–10 см), которая проявляла умеренную болезненность. В ее паренхиме отмечались опухолевые узловые инфильтраты. У 6 больных печень выступала из-под края реберной дуги на 3–6 см. Ее край был ровный, безболезненный. Увеличение печени имело диффузный характер без образования четко видимых конгломератов. Ни в одном случае гиперплазии лимфатических узлов забрюшинного пространства, а также области малого таза не наблюдалось.

При гистологическом обследовании у 23 больных имела место картина лимфоидного преобладания, у 8 – смешанно-клеточного варианта, у 3 – нодулярный склероз. Костный мозг был полноклеточным, с сохранением всех ростков кроветворения. Признаков миелосупрессии и миелофиброза, как и метастазов, не было.

Больные, у которых диагностировался лимфогранулематоз стадии II, в свою очередь делились на две группы: 8 имели стадию II A (гиперплазия лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы без признаков интоксикации), 16 – стадию II B (признаки опухолевой интоксикации). Характерными проявлениями стадии III служило увеличение

лимфатических узлов выше и ниже диафрагмы. У 3 больных, отнесенных к стадии III, было обнаружено метастатическое поражение селезенки (стадия III S).

Неходжкинские лимфомы. Количество больных с неходжкинскими лимфомами составляло 66 чел. Как и при лимфогранулематозе, лиц с I стадией заболевания не выявлено. Но преобладающее место по распространенности занимали не II и III стадии заболевания (21 чел.), как при лимфогранулематозе, а IV стадия (45 чел.). Мужчин среди пациентов было в два раза больше, чем женщин. Основную часть больных, в отличие от лимфогранулематоза, составляли лица старшего возраста.

В клинической картине этого вида лимфом преобладали признаки гиперпластического синдрома. У 16 пациентов регистрировалось увеличение подчелюстных, шейных, подмышечных, паховых лимфатических узлов (2–6 x 3–4 см), которые имели умеренно плотную или эластическую консистенцию. Узлы были безболезненны и не спаяны с кожей. У 4 чел. обнаружены опухолевые конгломераты лимфатических узлов размером 8–10 x 12–15 см. У 2 больных отмечено увеличение загрудных, у 3 – внутригрудных лимфатических узлов. Метастатического поражения легких не установлено. Корни легких были структурны, признаки инфильтрации паренхимы и очагов отсутствовали. Увеличение селезенки наблюдалось в 6 случаях. Пальпаторно селезенка определялась на 5–7 см ниже края реберной дуги, была болезненной, с неровным бугристым краем. Размеры селезенки составляли 13–15 x 5,5 см. Увеличение печени зарегистрировано у 5 больных. Она выступала из-под края реберной дуги на 3–6 см, имела ровный безболезненный край. Нарушение размеров печени носило диффузный характер, четко видимых опухолевых конгломератов не определялось. Забрюшинных лимфоузлов и лимфоузлов малого таза, как и признаков узловых образований печени, не обнаружено.

У 7 пациентов отмечены признаки опухолевой интоксикации в виде прогрессирующей потери массы тела, потливости или асептической лихорадки.

Распределение морфологических типов неходжкинских лимфом имело следующий вид: опухоль, представленная одними лимфоцитами, – 11, пролимфоцитарно-лимфоцитарный тип – 8, пролимфоцитарная форма – 2. Костный мозг был полноклеточным, сохранены все ростки кроветворения. Признаков миелосупрессии, миелофиброза, метастазов не обнаружено.

У больных стадии II имело место поражение двух групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы, а в случае стадии III генерализованные лимфатические узлы выявлялись по ее обе стороны.

Клиническая картина наиболее тяжелой IV стадии представляет собой совокупность признаков неходжкинских лимфом в их крайнем проявлении.

У 36 из 45 больных, т.е. в 80%, лимфаденопатия имела генерализованный характер. Увеличенные лимфоузлы (1,5–2 x 4,8 см) были тестовато-эластичные или плотные, безболезненные, не спаянные с кожей. В 6 случаях отмечены конгломераты лимфатических узлов, в 5 выявлен синдром сдавливания и дислокации средостения увеличенными лимфатическими узлами в сочетании с признаками сдавливания верхней полой вены. У 5 больных выявлено метастатическое поражение легких. В 2 случаях оно протекало по медиастанально-легочному варианту (непосредственное прорастание опухолевого процесса из внутригрудных узлов в легочную ткань), в 3 – по диссеминированному. У 8 чел. обнаружено расширение средостения за счет увеличения внутригрудных лимфатических узлов. Спленомегалия (увеличение селезенки) установлена у 38 больных, пальпаторно селезенка определялась на 1–20 см из-под края реберной дуги. У 33 пациентов печень выступала на 1–8 см ниже края реберной дуги. Она имела неровный, бугристый край и была болезненной при пальпации. Инструментальными методами в печени визуализировались опухолевые узлы – метастазы, нередко сливающиеся в конгломераты до 6 см в диаметре. У 2 больных обнаружены гиперплазированные узлы в воротах печени. У 29 регистрировался интоксикационный синдром.

В отличие от предыдущих групп для части больных неходжкинскими лимфомами IV степени была характерна анемия. Распределение таких больных по степени анемии

выглядело следующим образом: легкая (больше 90 г/л) – 19, средняя (от 70 до 90 г/л) – 9, тяжелая (меньше 70 г/л) – 6. Анемия носила преимущественно нормохромный характер и была связана с поражением костномозгового кроветворения. Только у 2 больных имел место гемолитический процесс как аутоиммунное осложнение лимфомы.

Гистологически у 28 больных определялась зрелоклеточная лимфоцитарная, у 11 – пролимфоцитарно-лимфоцитарная, у 5 – пролимфоцитарная, у 1 – лимфобластная лимфома. В 38 случаях костный мозг, по результатам трепанобиопсии и пункции гребней подвздошных костей, был полноклеточным, в нем сохранялись все ростки кроветворения. У 4 больных отмечены признаки миелосупрессии и миелофиброза, по-видимому, как следствие токсического влияния опухоли и продуктов ее распада на костный мозг. Метастазы не обнаружены.

Методы и эффективность лечения. Существуют стандартизированные протоколы лечения лимфом, рекомендованные ВОЗ. Они содержат курсы полихимиотерапии, гормонотерапии, гамма-терапии и поддерживающую терапию. У пациентов с лимфогранулематозом нами были использованы схемы полихимиотерапии ABVD, Stanford V, BEACOPP и BEACOPP эскалированный (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин, этопозид, циклофосфан, викрестин, преднизолон). При резистентности к лечению, наблюдаемой у 4 пациентов, применялся высокодозный режим полихимиотерапии по схеме Деха-ВЕАМ с аутологической трансплантацией костного мозга. Пациентам с неходжкинскими лимфомами назначали курсы полихимиотерапии по схемам COP, ACOP и DHAP (доксорубицин, циклофосфан, винкристин, преднизолон, цисплатин, цитарабин). В 2 случаях резистентных форм заболевания проводились курсы высокодозной полихимиотерапии.

В 90% случаев получена полная либо частичная ремиссия, сохранявшаяся более 6 мес. 2 больных с лимфомами умерли от прогрессирования заболевания на фоне лечения.

Выбор лечения зачастую является сложной задачей из-за наличия сопутствующих заболеваний, особенно у лиц старшей возрастной группы с IV стадией лимфом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К. Миокардиодистрофия. М.: Медицина, 1989. 272 с.
2. Воробьев И.А., Кременецкая А.М. Опухоли лимфатической системы // Гематология и трансфузия. 2004. № 3. С. 3–14.
3. Воробьев И.А., Харазишвили А.М. Опухоли лимфатической системы и принцип терапевтической целесообразности // Терапевт. арх. 2003. № 7. С. 5–7.
4. Денхэм Дж.. Болезни крови у пожилых / пер. с англ. М.: Медицина, 1984. 352 с.
5. Клиническая онкогематология: рук. для врачей / под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2001. 576 с.
6. Argiris A., Seropian S. High-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral progenitor transplantation // Ann. Oncol. 2000. Vol. 11. P. 665–672.
7. Bierman P., Bagin R. Lymphomas // Ann. Oncol. 2003. Vol. 4. P. 767–773.
8. Carella A., Congiu A. et al. Autologous bone marrow transplantation for high-risk Hodgkin disease // Bone Marrow Transplant. 2001. Vol. 8. P. 99–103.
9. Fisher R., De Vita V., Hubbard S. Prolonged disease free survival in Hodgkin disease after first relapse // Ann. Intern. Med. 2001. Vol. 90. P. 761–767.
10. Healy H.G., Clarkson A.R. Renal complications of cytotoxic therapy // Austral. and N.Z. J. Med. 1998. Vol. 13, N 5. P. 531–539.
11. Horning S., Rosenberg S.A. Natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 311. P. 1472–1475.
12. Kirtly D.W., Votaw M.L., Thomas E. Jaundice and hepato-renal syndrome associated with cytosine arabinoside // J. Natl. Med. Assoc. 2000. Vol. 82, N 3. P. 217–218.
13. Linch J., Winfield D. Dose intensification in relapse Hodgkin disease // Blood. 1997. Vol. 89, N 17. P. 814–822.
14. Longo D., Dufley P. Chemotherapy in patients with lymphomas // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 10. P. 210–218.
15. Mouly S., Cochand Priollet B., Halimi C., Bergmann J.F. Portal hypertension caused by intrahepatic block in chronic lymphoid leukemia // Press. Med. 1999. Vol. 25, N 10. P. 497–498.
16. Musolino C., Campo S., Policino T. et al. Evaluation of hepatitis B and C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma and without liver disease // Hematologica. 1996. Vol. 81, N 2. P. 162–164.
17. Warner A.S., Whitcomb F.F. Extrahepatic Hodgkin's disease and cholestasis // Am. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 89, N 6. P. 940–941.
18. Yuen A., Rosenberg S. Salvage therapy in lymphomas // Blood. 1998. Vol. 89, N 8. P. 871–877.