

УДК: 616-006.441:616-08:617-089

Р.К. КАРАКУЛОВ¹, М.А. КАЙНАЗАРОВА¹, С.Т. ГАББАСОВА¹¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан;

Результаты хирургического лечения и иммунохимиотерапии первичных неходжкинских лимфом орбиты глаза

Актуальность: Лечение неходжкинских лимфом орбиты глаза является актуальной проблемой онкоофтальмологии. В последние годы при разработке тактики лечения лимфом орбиты глаза особое значение придается прогностическим факторам, влияющим на эффективность лечения и общую выживаемость пациентов.

Цель исследования: изучить эффективность хирургического лечения в сочетании с иммунохимиотерапией у больных с лимфомой орбиты глаза в зависимости от прогностических факторов и добиться улучшения качества жизни пациентов.

Результаты: В статье представлены материалы гистологической и ИГХ-верификации диагноза и комбинированного лечения 17 пациентов со злокачественными лимфомами орбиты глаза. Приведены данные по эффективности лечения в зависимости от стадий заболевания и методов лечения (хирургического лечения и иммунохимиотерапии). Хирургическое лечение и иммунохимиотерапия предельных стадий первичных лимфом орбиты глаза оказались более эффективными, ремиссия процесса составила 80%. Качество жизни больных по ECOG составило 1 балл (до лечения 3-4 балла). Кроме того, выявлены факторы прогноза, существенно влияющие на эффективность терапии. Общая 3-летняя выживаемость больных после комбинированного лечения составила 98,6%.

Заключение: У всех пациентов, включенных в исследование, опухоли имели высокий пролиферативный индекс (более 80%), что диктовало применение адъювантной иммунохимиотерапии во всех случаях В-клеточной лимфомы. У всех пациентов с предельными стадиями применение комбинированной терапии (операция+иммуноПХТ) позволило достичь лучшего эффекта по сравнению с хирургическим методом, что говорит об адекватности выбора тактики лечения.

Ключевые слова: первичные злокачественные лимфомы орбиты глаза, хирургическое лечение, иммунохимиотерапия и прогноз терапии.

Введение. Неходжкинские лимфомы орбиты глаза (НХЛОГ) составляют от 8 до 12% всех первичных экстраорбитальных неходжкинских лимфом (НХЛ) [1]. По данным других авторов, частота встречаемости первичных НХЛОГ составляет от 2 до 4% [2], от 5 до 14% [3] от числа всех экстраорбитальных лимфом и 37,3% от всех злокачественных опухолей орбиты [4]. Процентная доля лимфом в первичных опухолях орбиты также противоречива: по данным акад. А.Ф. Бровкиной и др., они составляют более половины первичных опухолей орбиты [4], согласно другим источникам – не более 10% [5].

НХЛОГ относятся к экстраорбитальным лимфомам и чаще всего имеют В-клеточное происхождение с преимущественно индолентным течением [1]. По данным литературы, экстраорбитальные НХЛ составляют от 24% до 40,7% от всех НХЛ [6]. По данным Поддубной И.В. и др. [7], экстраорбитальные НХЛ составляют 24-48% от всех НХЛ, а НХЛ орбиты, глаза и его придаточных пазух – 4,1-8% от всех экстраорбитальных лимфом [6]. При всех диссеминированных формах, вовлечение в процесс тканей орбиты и конъюнктивы встречается редко – у 5,3% больных [2]. Частота лимфом среди злокачественных опухолей орбиты находится в пределах - 37,3-40% [4].

Классификацией ВОЗ выделены новые варианты лимфом, в том числе В-клеточные варианты лим-

фомы из клеток маргинальной зоны MALT-типа, т.е. опухоли, развивающиеся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками. Среди первичных НХЛ органов зрения преобладают индолентные MALT-лимфомы, которые составляют до 54,4% [2,8], и опухоли из клеток зоны мантй – до 23,5% [7,9,10]. Диффузная В-крупноклеточная лимфома орбиты глаза находится на третьем месте среди лимфом по частоте встречаемости.

В последние годы при разработке тактики лечения лимфом орбиты особое значение придается прогностическим факторам, влияющим на эффективность лечения и выживаемость пациентов. Прогноз заболевания в отношении НХЛОГ проводили по Международному прогностическому индексу (МПИ), который учитывает возраст пациентов (свыше 60 лет), общее состояние по ECOG, уровень ЛДГ (свыше 450 МЕ/л) в сыворотке крови, пролиферативный индекс Ki 67, данные ИГХ-исследований и стадию по классификации Ann Arbor.

Цель исследования: изучить эффективность комбинированной терапии больных с лимфомой орбиты глаза в зависимости от прогностических факторов.

Материалы и методы: Был проведен анализ литературных данных и результатов собственных исследований при проведении комбинированного лечения у больных с лимфомами орбиты глаз.

Критерии включения: первичные пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом В-клеточной лимфомы, подтвержденным гистологическим и ИГХ исследованиями, вне зависимости от пролиферативной активности (Ki 67) и стадии опухолевого процесса. Пациенты с установленным статусом по шкале ECOG не более 3 баллов. Другими критериями включения являлись: абсолютное количество нейтрофилов $\geq 1,000$ /мкл, количество тромбоцитов $\geq 50,000$ /мкл, уровень креатинина и мочевины в сыворотке $\leq 1,5x$ верхнюю границу нормы, а также АЛТ и АСТ $\leq 2,5x$ верхнюю границу нормы. Общая 3-летняя выживаемость больных.

Всем пациентам проводилось индивидуальное планирование операции на основании данных лучевых методов исследования. УЗИ перед операцией проводилось на аппарате экспертного класса «Logiq-7». Использовались мультисекторные датчики: линейный с частотой 5-7,5 МГц и конвексный с частотой 3,5-5 МГц. Дополнительно для оценки васкуляризации ЦДК, ЭДК и СД в режиме реального времени, при включении режима второй тканевой гармоника.

Всем 17 пациентам проводилась лечебно-диагностическая орбитотомия с удалением опухоли орбиты и экспресс-гистологическим исследованием операционного материала. Экспресс исследование проводилось для исключения других морфологических форм образований, наличие которых могло повлиять на тактику проведения операции. Транскьютанная орбитотомия по Киллиану проводилась 11 (64,7%) пациентам, транспальпебральная орбитотомия – 3 (17,6%), наружная орбитотомия костно-височным доступом – 2 (11,7%), по Смуту – 1 (5,8%) пациенту.

В послеоперационном периоде в зависимости от факторов прогноза (стадия процесса, данные ИГХ исследования, пролиферативного индекса и др. факторов) пациентам были проведены курсы ПХТ. У пациентов с В-клеточными лимфомами при экспрессии CD 20 (+) антигена проводили ПХТ в режиме R-CHOP (от 6 до 8 циклов): Ритуксимаб 375 мг/м² в 1 день, в/в, Циклофосфан 750 мг/м², Доксорубин 50 мг/м², Винкристин 1,4 мг/м² - все в/в во 2 день, преднизолон 40 мг/м² в 1-5 дни; а при Т-клеточной форме НХЛ применяли режим СНОЕР (Циклофосфан 750 мг/м², Доксорубин 50 мг/м², Винкристин 1,4 мг/м² - все в/в во 2 день, этопозид 100 мг/м² 1-3 дни в/в и преднизолон 40 мг/м² в/в - 1-5 дни. Всего проводили 6 циклов ПХТ. Пяти пациентам с IV стадией процесса проводилась орбитотомия и частичное удаление опухоли и последующим проведением иммунополихимиотерапии по схеме R-CHOP до 3-4 курсов.

Эффективность проведенной терапии оценивали по данным клинико-лабораторных и инструментальных исследований (ОАК, ЛДГ, ЩФ, лучевые методы исследования).

Первичные точки оценки включали: размеры первичной опухоли и ее локализацию по данным луче-

вых методов исследования, ОАК, биохимический анализ крови (ЛДГ и щелочная фосфатаза), ИГХ субстрата опухоли, миелограмму, цитогенетические данные, иммунологические исследования и активность пациента по шкале ECOG. Для оценки первичных точек проводили офтальмоскопию, ОАК, биохимический анализ крови (ЛДГ и ЩФ), пункционную биопсию опухоли, орбитотомию с последующим гистологическим исследованием опухоли, ИГХ исследования для установления экспрессии CD 20 антигена.

Вторичные конечные точки оценки включали: степень регрессии опухолей (полная, частичная регрессия) на основе данных уменьшения размеров опухоли, купирования симптомов интоксикации, улучшения данных лучевых методов исследования, показателей ОАК и биохимических исследований (ЛДГ и ЩФ), данных миелограммы после 4-6 курсов ПХТ и степень активности по шкале ECOG, а также 3-летняя общая выживаемость больных.

Результаты и обсуждение: Нами были проанализированы результаты комбинированного лечения 17 пациентов с НХЛОГ, из них, 8 мужчин и 9 женщин. Возраст пациентов – от 23 до 92 лет, средний возраст – 57 лет. Распределение по стадиям заболевания: третья стадия – 12 (70,5%), четвертая – 5 (29,4%) пациентов. Одностороннее поражение орбиты – 15 (88,2%) пациентов, двустороннее – 2 (11,7%) пациента. У 12 (70,5%) пациентов процесс локализован в передних отделах орбиты, у 5 (29,4%) – в средних и глубоких отделах орбиты с распространением в верхнечелюстную пазуху. Все пациенты до лечения имели общий статус организма по ECOG 3-4 балла.

Клиническая картина НХЛ орбиты глаза характеризовалась различной степенью выраженности экзофтальма, затрудненной репозицией, птозом верхнего века, диплопией, смещением глазного яблока, ограничением его подвижности.

Лучевые методы исследования показали (рисунок 1) локализацию процесса в орбите, в частности, узловую форму НХЛ и позволяли определить поражение слезной железы. При переднем расположении процесса в орбите у 12 (70,5%) пациентов проводили цитологическую верификацию процесса. Цитологическим признаком лимфомы является обнаружение пролиферации атипичных лимфоидных элементов в полученном биоптате. При глубоких расположениях опухоли у 5 (29,4%) пациентов проводили орбитотомию с последующим гистологическим и ИГХ-исследованием.

Изучение частоты морфо-иммунологических вариантов первичных НХЛ показало преобладание диффузной В-крупноклеточной лимфомы – 8 (47,0%) случаев, и MALT-лимфомы – 4 (23,5%) случая. Также встречались лимфомы из зоны мантий – 2 (11,7%) случая, фолликулярная лимфома – 2 (11,7%) случая и Т-клеточная лимфома – 1 (5,8%) случая.

По данным Саакян С.В. и др. [10], число первичных В-клеточных лимфом орбиты глаза не превышает 50%, что в полной мере согласуется с нашими данными.

В большинстве случаев (16 из 17 больных) была зарегистрирована высокая пролиферативная активность опухоли – Ki 67 варьировал от 56 до 80%.

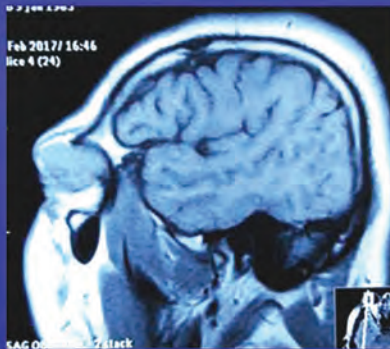
Кроме того, по данным ИГХ-исследования, во всех случаях, кроме одного, была зарегистрирована экспрессия антигена CD20.

Неходжскинская лимфома орбиты

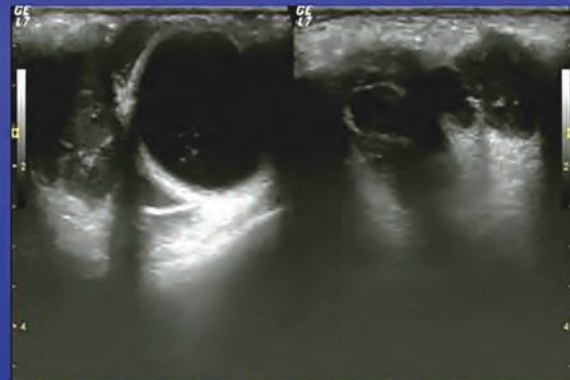


Вид до операции

Через год после операции



МРТ орбиты



УЗИ орбиты :Гипоэхогенное образование, с нечеткими, неровными контурами, структура неоднородная, со смещением глазного яблока, без признаков прорастания.

Рисунок 1 - Пациент А., 45 лет (эпизоды до и после лечения)

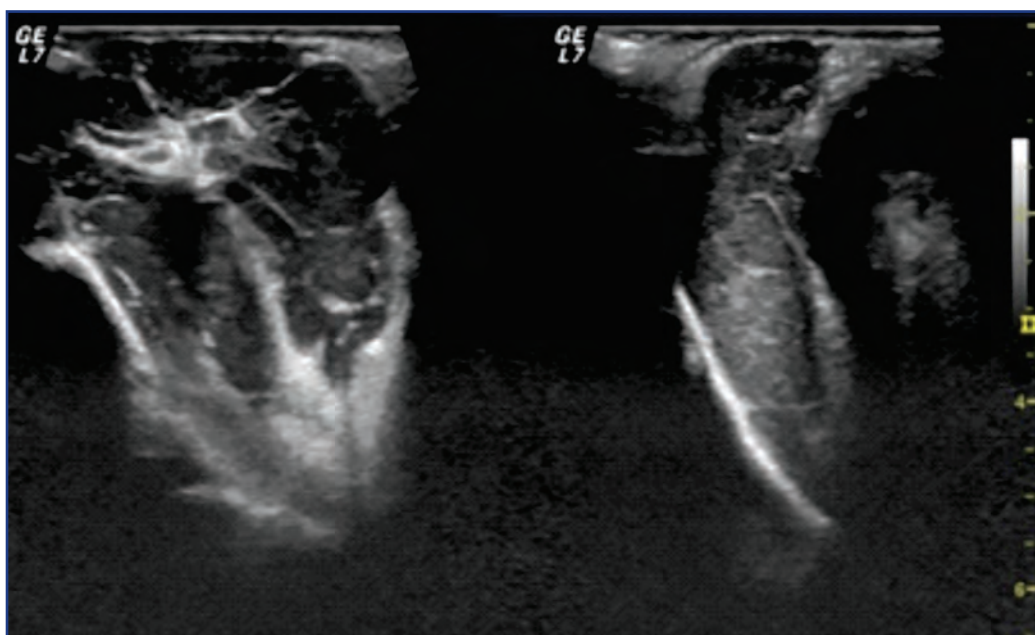


Рисунок 2 - УЗИ, пациент А., 67 лет, с диагнозом лимфома орбиты

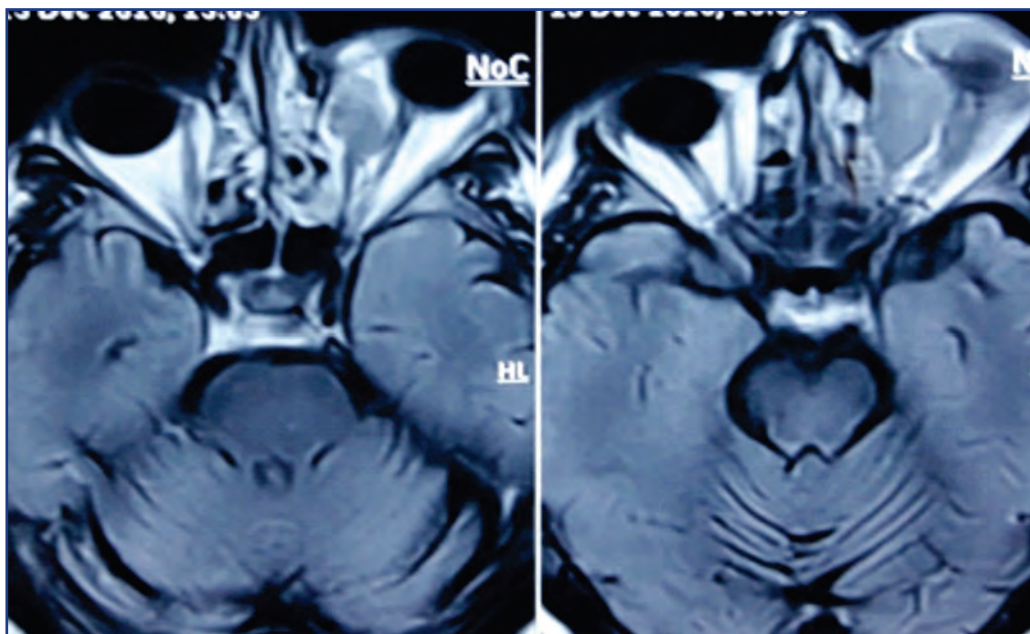


Рисунок 3 - МРТ орбиты того же пациента А., 67 лет с диагнозом лимфома орбиты

Лимфопролиферативные заболевания орбиты предполагают органосохраняющие операции и, что очень важно, необходимо не только сохранить зрение, но и, по возможности, избежать таких нарушений органа зрения, как косоглазие, птоз, грубые послеоперационные рубцы. Индивидуальное планирование операции и использование микрохирургической техники, тщательный гемостаз при выполнении орбитальной операции позволили снизить процент послеоперационных осложнений у данной категории пациентов в 2-2,5 раза по сравнению с результатами без индивидуального планирования операций.

У всех пациентов после ИПХТ зарегистрирована ремиссия заболевания, подтвержденная лучевыми методами исследования (более 80%). Только в одном случае в связи с остаточной опухолью в верхнечелюстной пазухе пациенту после 4-х курсов ПХТ проводилась дополнительно дистанционная гамма терапия в РОД 2 Гр до СОД 36 Гр. Через 1 месяц после лучевой терапии по данным лучевых методов исследования отмечена частичная регрессия опухоли, локализованной в верхнечелюстных пазухах. Следует отметить, что до лечения у всех пациентов, в частности с IV стадией заболевания, отмечался высокий уровень ЛДГ (от 560 до 645 Ед/л) и уровень ЩФ (от 270 до 320 Ед/л). После проведенной комбинированной терапии уровни ЛДГ и ЩФ приблизились к нормальным значениям: уровень ЛДГ колебался в пределах 259 - 332 ЕД/л, а ЩФ – от 132 до 143 Ед/л. Кроме того, после лечения отмечена нормализация показателей ОАК.

После оперативного лечения и иммунохимиотерапии химиотерапии общий статус организма по EGOС составил 1 балл. Все пациенты в настоящее время сохраняют ремиссию и находятся под наблюдением по месту жительства. Независимо от эффективности терапии, через 6-7 месяцев планируется проведение ПЭТ-КТ для оценки эффективности лечения и прогнозирования дальнейшей терапии.

Анализ данных, полученных на ограниченном контингенте пациентов с опухолями В-клеточного происхождения и III-IV стадий заболевания, позволяет сделать следующее заключение: объем операции и режимы ПХТ зависели, прежде всего, от стадии, локализации процесса, а ИПХТ применяли в зависимости от клеточного происхождения опухоли и пролиферативного индекса. Практически все опухоли имели высокий пролиферативный индекс, что диктовало применение адьювантной адьювантной иммунополихимиотерапии во всех случаях В-клеточной лимфомы. У всех пациентов с предельными стадиями применение комбинированной терапии (операция+иммуноПХТ) позволило достичь лучшего эффекта по сравнению с хирургическим методом, что говорит об адекватности выбора тактики лечения.

Следует отметить, что эффективность терапии и прогноз лечения существенно не зависели от возраста пациентов. Уровни печеночных ферментов (ЛДГ и ЩФ) после хирургического и иммунополихимиотерапии вернулись в норму, что указывает на их прогностическую значимость.

После лечения улучшилось качество жизни пациентов, статус состояния пациентов по EGOС составил 1 балл.

Выводы: 1. Наиболее часто орбита глаза поражается В-клеточной НХЛ. В нашем наблюдении у 16 из 17 пациентов (94%) была диагностирована В-клеточная лимфома, из них у 8 (47%) – диффузная В-крупноклеточная НХЛ.

2. Комбинированное лечение лимфом орбиты (операция+ИПХТ) показало высокую эффективность при распространенных стадиях заболевания. Ремиссия составила более 80%.

3. Индекс пролиферации опухолей, экспрессия CD 20 (+) антигена, а также уровни ЛДГ и ЩФ имеют большее влияние на прогноз заболевания по сравнению с другими прогностическими признаками.

Список использованных источников:

1. Гришина Е.Е. Патогенез внутриглазной лимфомы // Опухоли и опухолеподобные заболевания органов зрения: сб. науч. тр. научно-практ. конф. – 2010. – С. 31–35;
2. Гришина Е.Е., Нечеснюк С.Ю. Неходжкинские лимфомы орбиты: клиничко-морфологические параллели // Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты: сб. науч. тр. междунар. симпозиума. – 2005;
3. Malek S.N. et.al. MALT Lymphomas // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2003. – Vol.4. – P. 269–279;
4. Гришина Е.Е. Злокачественные лимфомы. Диагностика и лечение с позиции офтальмолога. // *Клин. офтальм.* – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 14–16;
5. Cahill-M et al. Ocular adnexal lymphoma – comparison of MALT lymphoma with other histological types // *Br. J. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 742–747;
6. Гришина Е.Е. Злокачественные лимфомы орбиты. Диагностика и лечение с позиции офтальмолога // <https://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/47438>. 07.06.2019;
7. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты: руководство для врачей. – Медицинское Информационное Агентство (МИА), 2008;
8. Bairey O. et al. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma // *Cancer.* – 1994. – Vol. 73. – P. 2395–2423;
9. Клиническая онкогематология / под ред. Волковой М.А. – М.: Медицина, 2007;
10. Саакян С.В. и др. Злокачественные (Неходжкинские) лимфомы орбиты по обращаемости // *Мат. науч. конф., посв. 80-летию НИИ нейрохирургии им акад. Н.Н. Бурденко РАМН.* – М.: 2012. – С. 80–87.

ТҰЖЫРЫМ

Р.К. Каракулов¹, М.А. Кайназарова¹, С.Т. Габбасова¹

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, ҚР ДСМ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Көз ұясының бастапқы ходжикиндік емес лимфомаларын иммунды химиотерапиямен және хирургиялық жолмен емдеу нәтижелері

Өзектілігі: Көз ұясының ходжикиндік емес лимфомаларын (ХЕЛ) емдеу онкоофтальмологияның өзекті проблемаларының бірі болып табылады. Соңғы жылдары көз ұясы лимфомаларын емдеу әдісін әзірлеу кезінде емдеудің тиімділігіне және пациенттердің жалпы өміршеңдігіне әсер ететін болжамдық факторларға ерекше мән беріледі.

Зерттеудің мақсаты: болжамдық факторларға байланысты көз ұясы лимфомасы бар науқастарды химиотерапиялық әдіспен ұштастыра отырып, хирургиялық емдеудің тиімділігін зерттеу және пациенттердің өмір сүру сапасын жақсартуға қол жеткізу.

Нәтижелер: Мақалада гистологиялық және ИГХ әдісімен дәлелденген көз лимфомасымен ауыратын 17 науқасты кешендік әдіспен емдеу нәтижесі көрсетілген. Кешенді емді қолданғанда әдістің тиімділігі жоғары болды, жартылай ремиссия 80% құрады. Ауру өмірінің құндылығы ECOG бойынша 1 балды (емдеуге дейін 3-4 бал) құрады. Одан басқа, ем нәтижесіне әсер ететін болжам факторлары анықталды. Аралас емдеуден кейінгі науқастардың 3 жылдық өміршеңдігі 98,6% құрады.

Мақалада көз ұясының қатерлі лимфомалары бар 17 пациенттің диагнозы гистологиялық, ИГХ-верификациялау және аралас емдеу материалдарымен берілген. Аурудың сатысына және емдеу әдістеріне (хирургиялық емдеу және химиотерапия) байланысты емдеудің тиімділігі бойынша деректер келтірілген. Көз ұясы лимфомасының алғашқы озық кезеңдерін химиотерапиямен және хирургиялық емдеу тиімдірек болып шықты, процестің ремиссиясы 80%-ды құрады. Сонымен қатар, терапияның тиімділігіне айтарлықтай әсер ететін болжам факторлары анықталды. Мақаланы жазу кезінде ем алған пациенттердің 98,6%-ы тірі және олардың өмір сүру сапасы ойдағыдай.

Қорытынды: Зерттеуге енгізілген барлық пациенттердегі ісіктер өсіп-өну индексінің жоғары деңгейіне ие болды (80%-дан астам), бұл В-жасушалы лимфоманың барлық жағдайларында адьювантты иммунды химиотерапияны қолдануды қажет етті. Озық сатылары бар барлық пациенттерге біріктірілген терапияны (операция+ПХТ) қолдану хирургиялық әдіспен салыстырғанда жақсы нәтижеге қол жеткізуге мүмкіндік берді, бұл біз қолданған емдеу тәсілінің барабарлығын көрсетеді.

Түйінді сөздер: көз ұясының алғашқы қатерлі лимфомалары, хирургиялық емдеу, химиотерапия және болжамды терапия.

ABSTRACT

R.K. Karakulov¹, M.A. Kaynazarova¹, S.T. Gabbasova¹

¹Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Republic of Kazakhstan

Results of surgical treatment and immunochemotherapy of primary non-Hodgkin's lymphomas of the orbit

Relevance: Treatment of non-Hodgkin's lymphomas (NHL) of the orbit is an acute problem in oncophthalmology. In recent years, much importance in developing the tactics of treating lymphomas of the orbit is given to prognostic factors that influence the effectiveness of treatment and total survival of patients.

Purpose of the study was to assess the effectiveness of surgical treatment in combination with immune chemotherapy in patients with lymphoma of the orbit depending on prognostic factors and to achieve a better quality of life of patients.

Results: The results of histological and IHC verification of diagnosis and combined treatment of 17 patients with malignant lymphomas of the orbit were analyzed. The treatment outcome was compared by stage of the disease and the methods of treatment (surgery, immune chemotherapy). Surgery and immune chemotherapy of advanced stages of primary lymphomas of the orbit proved to be more effective; the remission amounted to 80%. The quality of life by ECOG scale has improved from 3-4 before treatment to 1 after treatment. Also, the predictors influencing the treatment effectiveness were identified. The total 3-years survival of patients after combined treatment amounted to 98.6%.

Conclusion: All studied tumors had a high proliferative index (above 80%) what dictated the use of adjuvant immunochemotherapy in all cases of B-cell lymphoma. In all patients with advanced stages, the use of combination therapy (surgery + immune PCT) allowed achieving a better effect compared with surgery alone, what has proven the adequacy of the chosen treatment tactics.

Keywords: primary malignant lymphoma of the orbit, surgical treatment, chemotherapy and therapy prognosis.