

Современные методы диагностики и лечения неходжкинских лимфом

Каракулов Р.К.

Казахский НИИ онкологии и радиологии, г.Алматы

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это злокачественные опухоли с быстрым ростом заболеваемости во всем мире. Заболеваемость НХЛ значительно выше в развитых странах. В России НХЛ составляют 2,55 от всех злокачественных опухолей; в 2002 г. выявлено 5532 новых случая. Стандартизованный показатель заболеваемости среди мужчин составил 8,2, а среди женщин – 7,2 на 100 000 населения, в США с 1973 по 1991 г заболеваемость возросла с 8,5 до 15,1 случаев на 100 000 населения, в Украине среди взрослого населения составляет 2,51 на 100 000 населения.

В Республике Казахстан злокачественные лимфомы в структуре онкопатологии занимает 8 ранговую позицию составляя 4,2 на 100 000 населения. ежегодно регистрируется около 500 первично диагностированных злокачественных лимфом, около 350 погибает в первый год регистрации. Средний возраст погибающих от данной патологии составляет 40-45 лет, т.е. это наиболее трудоспособный возраст. Пятилетняя выживаемость составляет 48,0-50,0%. Самые высокие показатели заболеваемости этой формой опухоли установлены в Северо-Казахстанской (16,3%000), Павлодарской (14,2%000.). Аналогичная ситуация наблюдается и по смертности. Так, высокая смертность от НХЛ отмечается в Мангистауской области-7,6, СКО-7,1, Павлодарской-7,1 и ВКО-7,0 на 100 тыс.населения (Арзыкулов Ж.А. и др.,2010).

В соответствии с современной классификации ВОЗ (2001 г) выделяется большое количество различных морфоиммунологических вариантов НХЛ. Однако частота встречаемости их весьма вариабельна. По данным мировой статистики, наиболее часто выявляется НХЛ В-клеточного происхождения (более 80%), а среди них – диффузная крупноклеточная (30,6%) и фолликулярная (22,1%). Другие варианты диагностируются значительно реже: НХЛ Т- клеточного происхождения составляют менее 20%, а периферические Т-клеточные – только 7%.

При НХЛ 5-летняя выживаемость широко варьирует в зависимости от морфоиммунологического варианта опухоли: при В-клеточных лимфомах маргинальной зоны, MALT-лимфомах и фолликулярных лимфомах она превышает 70%, что трактуется как очень хороший прогноз, тогда как при Т-лимфобластных, периферических Т-клеточных НХЛ этот показатель ниже 30% (Поддубная И.В.,2002).

Классификация и клиника неходжкинских лимфом

Лимфомы можно разделить на группы: первая группа (индолентные), которые включают В-клеточные : ХЛЛ/мелкоклеточная лимфоцитарная, волосоклеточный лейкоз, лимфома маргинальной зоны (селезенки), экстранодальные (MALT), нодальные фолликулярные лимфомы (1-П тип). Т-клеточные: грибовидный микоз, ангиоиммуннобластная лимфома, В-,Т-,О-фенотип анапластическая крупноклеточная. Пятилетняя выживаемость которых составляет 50,0%.

Агрессивные лимфомы включают В-клеточные лимфомы, фолликулярную лимфому (Ш тип), диф-

Жана талапка сай эдютемен Ходжскин емес лимфомана анықтау және емдеу

Каракалов Р.К.

Мақалада эдеби шолу жасалып, ходжскин емес лимфомада (ХЕЛ) диагностика да және емдеуде жана эдютер колданылган. Мәселен, ХЕЛ-д\ емдегенде катерл1 киктиц шиде эртурил! антигендердц бар болуын еспетейд1 (CD 20 (+) жәнэ хромосомдық анамолиялардьц кездесу1 немесе кездеспей1 ете маңызды.

Современные методы диагностики и лечения неходжкинских лимфом

проф.Каракулов Р.К.

В статье приведены литературные данные, касающиеся современных методов диагностики и лечения неходжкинских лимфом (НХЛ). В частности применение методов ИГХ и определение генетических маркеров при различных формах НХЛ. Лечение НХЛ проводится с учетом присутствия в опухолях CD 20 (+) антигена и химерных онкогенов, а также хромосомной аномалии.

Modern methods of non Hodgkins lymphomas diagnosis and treatment

Professor Karakulov R.K.

Modern methods presents the literature data concerning modern methods of non Hodgkins lymphomas diagnosis and tretment. In particular the application of immunohistochemistry and identification of genetic markers in different forms of non Hodgkins lymphomas. Treatment non Hodgkins lymphoms conduc with the presence CD20 (+) antigen, chimeric oncogens,and chrosomal abnormalities in tumors.

фузную В-клеточную, превично медиастинальную, В-крупноклеточную и Беркитоподобную, пламацитомалмиелома, пятилетняя выживаемость которых составляет 30-50,0%. Высокоагрессивные лимфомы: Т-иВ-лимфобластная лимфомалейкемия из клеток предшественников.В-клеточные:лимфома зоны мантии и Беркита. Т-клеточные:Т-лимфомы/лейкемия взрослых, еприферическая Т-клеточная лимфома и тонкокишечная Т-клеточная лимфома. Пятилетняя выживаемость которых равна 30,0%.

Клинические проявления НХЛ

Отмечается отчетливая разница в частоте поражения разных органов и тканей: так, поражение медиастинальных лимфатических узлов возникает реже, чем при лимфоме Ходжкина, составляя 15–25%, паренхиматозные легочные поражения встречается в 3–6% случаев, вовлечение в процесс селезенки составляет 30–40%, печени – 15–50%, костей – 5–15%, желудочно-кишечного тракта – 10–24%, костного мозга – 30–40%.

Наиболее часто первыми проявлениями болезни бы-

вает поражение лимфатических узлов (45–50%); при этом периферические лимфатические узлы вовлекаются в процесс значительно чаще (35–38%), чем медиастинальные, забрюшинные и внутрибрюшные.

Поражая изначально одну анатомическую зону, опухоль постепенно генерализуется. С наибольшей частотой происходит метастазирование в однородные органы и ткани; этот тип генерализации является основным для исходного поражения лимфатических узлов, кожи, костей. Велика вероятность появления опухоли в желудке при начале болезни с поражения лимфатического аппарата кольца Пирогова–Вальдейера. Известно, что при начальном вовлечении в процесс лимфатических узлов средостения происходит преимущественно гематогенная диссеминация с поражением легочной ткани, ЦНС, надпочечников, костного мозга. Костный мозг может поражаться с развитием лейкоэмической или очаговой опухолевой инфильтрации.

Для определения распространенности НХЛ рекомендуется использовать предложенную в Ann Arbor (1971 г.) классификацию лимфогранулематоза. Существуют две системы стадирования: клиническая (cS) и патологоанатомическая (pS), клиническое стадирование (cS). Хотя клиническая классификация по стадиям несовершенна, она легко выполнима и может применяться в различных учреждениях для получения сопоставимых данных. Эта классификация базируется на данных анамнеза, клинического обследования, методов визуализации и биопсии. Биопсия костного мозга должна проводиться из клинически и рентгенологически не пораженного участка кости.

Патологоанатомическое стадирование (pS). Более точное представление о распространенности опухолевого поражения дает определение патологоанатомических (p) стадий процесса. Классификация применяется в тех случаях, когда для нее имеются данные гистологического исследования. Ряд признаков при определении стадии в зависимости от результатов гистологического исследования отмечаются знаками «+» (плюс) или «-» (минус).

Патологоанатомическая информация классифицируется с помощью символов, указывающих тканевую принадлежность исследованного материала. Обозначения символов используют такие же, как и при отдаленных метастазах в классификации TNM (категории M1) злокачественных опухолей других локализаций. Однако применяются также и символы, употребляемые в классификации Ann Arbor.

Клинический вариант заболевания с исходным локализованным поражением экстранодальных органов и тканей определяется как первичная экстранодальная

НХЛ. Предполагается, что подобная трактовка клинической ситуации допустима при выявлении экстранодального опухолевого очага как единственного проявления болезни или сочетании с появляющимися впоследствии вовлечением регионарных лимфатических узлов (клинические стадии IЕ или IIЕ).

Во всём мире увеличивается число экстранодальных форм НХЛ. В США, где темп прироста заболеваемости НХЛ самый высокий, ежегодно число экстранодальных

НХЛ увеличивается на 3,0–6,9% по сравнению с 1,7–2,5% увеличением нодальных проявлений болезни; за последние две декады поражение головного мозга увеличивается на 10% в год, а органа зрения – на 6% в год. Ранее в соответствии с Ann-Arbor классификацией предполагалось, что опухолевые изменения в лимфоидной ткани (кольцо Пирогова–Вальдейера, тимус, селезёнка, аппендикс, пейеровы бляшки тонкой кишки не относятся к экстранодальным. Однако в настоящее время признано, что к экстранодальным НХЛ относят опухоли, развивающиеся изначально в любых органах и тканях, кроме лимфатических узлов. Частота поражения разных органов и тканей неодинакова: наиболее часто изолиро-

ванно вовлекается желудочно-кишечный тракт (24,3%), кольцо Пирогова–Вальдейера (19,4%), головной мозг (10%), значительно реже – молочная железа (2,0%), легкие, плевра (1,1%).

Морфологический спектр экстранодальных лимфом разнообразен; при этом в одном органе могут встречаться различные опухоли. Например, в тонкой кишке могут развиваться диффузные В-крупноклеточные лимфомы, В-лимфомы маргинальной зоны, фолликулярные, зоны мантии и Т-клеточные лимфомы, ассоциированные Practical oncology с энтеропатией, иммунопролиферативная болезнь, болезнь тяжелых альфа цепей). Если же НХЛ развилась в молочной железе у молодой женщины во время беременности, то это, как правило, высокоагрессивная лимфома; в более старшем возрасте в молочной железе возникают лимфомы маргинальной зоны, фолликулярные или диффузные В-крупноклеточные.

Необходимо подчеркнуть, что биологические особенности опухоли при одних и тех же морфологических вариантах НХЛ различаются в зависимости от их экстранодальной локализации: так, диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС, яичка или костей обладает различным прогнозом.

Диагноз НХЛ устанавливается на основании морфологического исследования опухолевой ткани с иммунофенотипированием. Чаще всего выполняется биопсия периферических лимфатических узлов. Необходимо отдавать предпочтение биопсии длительно существующего лимфатического узла, расположенного в легко доступных анатомических областях (лучше шейно-надключичной области, менее желательна биопсия паховых и апикальных аксиллярных лимфатических узлов).

В настоящее время вариант НХЛ устанавливается в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения 2001 г. При создании её на основе REAL, классификации были учтены все известные на сегодня сведения о биологии лимфоидных опухолей. Частота встречаемости различных вариантов НХЛ неодинакова: диффузная крупноклеточная лимфома – 30%, фолликулярная – 22%, маргинальной зоны – 8%, В-мелкоклеточная и периферическая Т-клеточная – 7%, зоны мантии – 5%, лимфома Беркитта – 3%, анапластическая крупноклеточная – 2%, другие варианты составляют – 12%.

Иммунологическая диагностика лимфом заключается в подробном изучении антигенов мембраны и цитоплазмы опухолевых клеток для того, чтобы определить происхождение лимфомы (В- или Т-клеточное) и стадию на которой остановлено их нормальное развитие. Проводится сопоставление иммунофенотипа (т.е. набора маркеров) клеток опухоли с иммунофенотипом нормального клеточного аналога. В процессе формирования лимфомы опухолевые лимфоидные клетки приобретают необычные (в норме практически отсутствующие) иммунологические признаки и частично утрачивают типичные антигены.

В- и Т-клеточные лимфомы подразделяются на две большие группы: лимфомы из клеток предшественников и периферические лимфомы. При этом учитываются моноклональность или монотипность лимфоидного опухолевого пролиферата и его отличия от нормальных клеток лимфатического узла. Наиболее распространенным признаком В-клеточных лимфом является моноклональность злокачественных В-клеток по типу легких полипептидных цепей иммуноглобулинов (каппа или лямбда).

Чаще (>90%) НХЛ имеют В-клеточное происхождение, экспрессируя пан-В-клеточные антигены: CD19, CD20, CD22, обычно в сочетании с HLA/DR и молекулами поверхностных иммуноглобулинов. Наличие других В-клеточных антигенов (CD5, CD10, CD38, CD23 и др.) позволяет с наибольшей достоверностью установить В-клеточный подвариант НХЛ, что лежит в основе выбора

адекватной лечебной тактики.

Для Т-клеточных опухолей характерно наличие CD4, CD7, CD8. Дополнительные иммунофенотипические характеристики способствуют дифференциальной диагностике различных вариантов НХЛ.

Учитывая возможность расположения опухолей в любых органах и тканях, в план обследования включается большой набор диагностических методов. Обследование больного начинается с физикального осмотра с исследованием всех групп периферических лимфатических узлов. Рентгеновское исследование органов грудной клетки позволяет уточнить состояние медиастинальных лимфатических узлов (медиастинальная лимфаденопатия наблюдается в среднем у 15–25% больных, за исключением первичной НХЛ средостения или лимфобластной лимфомы из клеток предшественников, при которых это является первым или основным проявлением болезни) и выявить паренхиматозное поражение легких, наблюдающееся в 3–6% случаев. Развитие специфического плеврита отмечается нечасто (8–10%), преимущественно при агрессивных и высокоагрессивных НХЛ, или является единственным клиническим симптомом при первичной В-клеточной НХЛ серозных оболочек (primary effusion lymphoma). Доказательством опухолевой природы плеврита является цитологическое исследование выпота; информативность этого метода не превышает 65%. Поражение внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов отмечается в среднем у 20–30% больных, печени – у 15–50%, селезенки – у 30–40%. Высокой разрешающей способностью обладает ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, которое должно выполняться всем больным, независимо от определяемых в момент диагностики клинических проявлений заболевания. Высокая частота поражения костного мозга (30–70%), нередко протекающего без изменений гемограммы, требует обязательного исследования аспирата и трепана костного мозга.

Лимфатический аппарат кольца Вальдейера вовлекается в опухолевый процесс в 10–12% случаев. Сведения о том, что у 1/4 больных с поражением лимфатического кольца Вальдейера следующей областью поражения может быть желудок, а также данные о высокой частоте вовлечения желудочно-кишечного тракта в целом (15–25%) делают настоятельную необходимость, выполнение рентгенологического исследования желудка или, предпочтительно, гастроскопии с множественной биопсией суспензионных участков слизистой оболочки. При выявлении специфического поражения желудка обязательно рентгенологическое исследование всех отделов кишечника, так как у этих больных в 4% наблюдений может быть сочетанное вовлечение нескольких отделов желудочно-кишечного тракта. Опухолевые изменения в костях наблюдаются у 5–15% больных и могут быть диагностированы при рентгенологическом или радиоизотопном методе исследования.

Уточняющими и дополняющими возможностями обладают компьютерная и магнитно-резонансная томографии (КТ и МРТ), показания к применению которых определяются в каждом конкретном клиническом случае.

При некоторых особых клинических вариантах НХЛ требуется проведение специфических дополнительных методов обследования: при клинических признаках поражения оболочек головного и спинного мозга – осмотр невропатолога и, при показаниях, – люмбальная пункция.

Лабораторная диагностика НХЛ

У больных с лимфомой в крови изменения либо отсутствуют, либо выявляются небольшой лейкоцитоз и лимфоцитоз. При нодулярном варианте в мазке крови или

в лейкоконцентрате могут быть обнаружены лимфоциты с расщепленным ядром. Иногда отмечаются эозинофилия и увеличение числа эозинофилов в миелограмме. Количество тромбоцитов нормальное, но в дальнейшем оно может снижаться. Число эритроцитов не изменено, в некоторых случаях развивается АГА с положительной прямой пробой Кумбса. СОЭ чаще повышена. Картина пунктата костного мозга неспецифична. В то же время в трансплантате костного мозга у 1/3 больных, чаще с нодулярным вариантом и диффузной зрелоклеточной лимфомой, могут обнаруживаться пролифераты лимфоидных клеток, которые имеют диагностическое значение. Лейкемическая фаза, когда процесс уже неотличим от лейкоза, редко наблюдается у взрослых больных, но развивается у 25% детей.

При пункции и биопсии опухолевых узлов (лимфатических узлов, селезенки и т. д.) выявляют нодулярную или диффузную опухолевую пролиферацию лимфоидных клеток того или иного морфологического типа.

Наряду с морфологическим изучением проводят иммунологическое фенотипирование опухолевых клеток с выявлением иммуноглобулиновых поверхностных маркеров В-клеток, тестом розеткообразования с эритроцитами барана (Т-клетки), а также использованием моноклональных антител к В- и Т-клеткам. Весьма важным является определение химерных онкогенов и хромосомных аномалий при различных формах НХЛ. В частности определение экспрессии *BclA1,2,3*, *BclA10*, *c-myc*, *раx A5*, *IgH – hcl2* и *Bcl-6*.

Диагноз и дифференциальный диагноз НХЛ

Первыми признаками лимфомы являются, когда появляется какая-либо плотная опухоль в лимфатических узлах, селезенке и других областях. Сохранение этой опухоли в течение длительного времени, даже без других общих признаков заболевания, требует биопсии опухолевого узла. При расположении лимфатических узлов в труднодоступных областях проводят комплекс диагностических исследований для их выявления с целью биопсии. Диагноз всегда морфологический, при всех случаях биопсии необходимо отпечатки полученного материала сравнивать с данными гистологического исследования.

Дифференциальную диагностику проводят с лимфогранулематозом. Критериями отличия является то, что неходжкинские лимфомы чаще, чем лимфогранулематоз, локализируются вне лимфатических узлов (соответственно в 40 и 10% случаев) и уже в момент постановки диагноза обнаруживают признаки генерализации, в связи с чем стадии I и II диагностируют редко.

Окончательное разграничение основывается на морфологических данных. Дифференциальный диагноз следует провести с реактивными лимфаденитами, мета-статическими поражениями лимфоузлов, туберкулезным лимфаденитом и другими реактивными

Основные принципы лечения и прогноз НХЛ

Лечение зависит от клинической стадии и характеристики опухолевых клеток, составляющих субстрат опухоли. Выделение стадий проводится по тем же признакам, что и при лимфогранулематозе. У больных с I и II стадиями болезни может применяться только лучевая терапия, локализованные лимфомы, например желудка, селезенки, требуют хирургического лечения, удаление опухоли с последующей химиотерапией или иногда даже без нее ведет к длительной ремиссии. Больным с III и IV стадиями

(на этих стадиях болезнь диагностируют чаще) назначают преимущественно полихимиотерапию (циклофосфан, адриамицин, винкристин, преднизолон, блеомицин).

Однако тактика лечения у этих больных может быть разной в зависимости от цитологического состава опухоли. Агрессивную полихимиотерапию проводят больным неходжкинской лимфомой группы высокой и промежуточной степени злокачественности, имеющим при естественном течении заболевания продолжительность жизни 1–2 года. В результате полихимиотерапии у 60 % больных достигают полной ремиссии, безрецидивное течение возможно до 5 лет и более. У больных лимфомой низкой степени злокачественности, средняя продолжительность жизни которых составляет и при естественном течении около 5 лет, допустимо определенное время только наблюдение или назначение паллиативной лучевой терапии и монохимиотерапии, например хлорбутином.

Современные методы лечения позволяют продлевать жизнь значительной части больных и добиваться полного выздоровления у 50 % больных с I и II стадиями заболевания.

Хирургическое лечение считается безусловно показанным только при одиночных желудочно-кишечного тракта, кроме опухолей прямой кишки. Если I стадия была установлена правильно, то после операции почти 60% пациентов живут без рецидивов 5 и более лет. Во II стадии и у больных с неблагоприятными прогностическими признаками в I стадии хирургическое лечение обязательно должно быть дополнено полихимиотерапией.

Лучевая терапия является высоко эффективным методом лечения НХЛ низкой степени злокачественности. Лишь в отдельных случаях, при невозможности или бесперспективности проведения химиотерапии, лучевая терапия может быть использована в качестве паллиативного облучения отдельных опухолевых образований по 2 Гр ежедневно до СОД 38–40 Гр.

Комбинированное (химиолучевое лечение) при I–II А и Б стадиях приводит к полной ремиссии не менее, чем у 70–80% больных. Химиолучевое лечение занимает более короткое время, если лучевая терапия проводится одновременно с химиотерапией. Облучение в дозе 34–36 Гр подлежат только клинические зоны поражения.

Больным НХЛ низкой степени злокачественности в I стадии до и после лучевой терапии можно ограничиться 2-мя циклами ПХТ или монохимиотерапией. Пациентам НХЛ высокой степени злокачественности даже I стадии до начала лучевой терапии и после нее проводится по 3 цикла ПХТ. Во II-стадии всем пациентам вне зависимости от степени злокачественности лимфом следует проводить все 6 циклов ПХТ: 3 до и 3 после облучения.

Химиотерапия основным методом лечения, применяется при всех гистологических вариантах, стадиях и локализациях НХЛ.

Алгоритм лечения индолентных НХЛ

Исходные позиции алгоритма лечения индолентных НХЛ заключаются в том, что он предназначен для В-клеточных их вариантов и, в основном, фолликулярных I и II степени, составляющих большинство, но в 20–30% случаях трансформирующихся в диффузные В-крупноклеточные и требующие соответственно другого лечения по принципиальной схеме для агрессивных форм, к которым примыкают фолликулярные НХЛ III степени. Одна лишь лучевая терапия в I и II стадиях (30–50 Гр на очаг) дает от 54% до 88% 10-летней безрецидивной выживаемости [11,24,30]. Выжидательная тактика – до появления симптомов интоксикации или прогрессирования, опирающаяся на то, что другие варианты подхода не приводят к увели-

чению продолжительности жизни, разделяется отнюдь не безоговорочно (в том числе и больными). Характерно, что клинические рекомендации ESMO (2003) предполагают, что выжидательная тактика целесообразна только после первоначального лечения. В отечественной практике, в особенности при достаточном количестве опухолевых массах в III–IV стадиях, принято начинать лечение с химиотерапии – моно (алкилирующими агентами, винкаалкалоидами) или комбинированной (LOPP, COP). Следует иметь в виду, что комбинированная химиотерапия увеличивает частоту ответа и безрецидивный период но не оказывает влияния на общую выживаемость, медиана которой составляет 8–10 лет. Впрочем, и высокодозная химиотерапия с пересадкой стволовых клеток дает в этом отношении противоречивые результаты даже при достигаемых молекулярных ремиссиях. Несомненно, прогрессивным в лечении индолентных (фолликулярных I–II степени) лимфом является применение в III–IV стадии препарата моноклональных антител мабтера (ритуксимаба), индуцирующего в моноиммунотерапии до 73% ответа, с медианой времени до прогрессирования 552 дня, а при первично-рефрактерных формах и рецидивах – не менее 50% длительных ремиссий. Российский и другой опыт применения препарата, в том числе в комбинации с химиотерапией (CHOP), свидетельствует о том, что подобный подход имеет все основания считаться приближающимся к стандарту лечения индолентных НХЛ и заслуживает дальнейшего изучения, в том числе в сочетании с высокодозной терапией и пересадкой стволовых клеток или аутоотрансплантацией костного мозга, как метод повышения продолжительности жизни больных при этих лимфомах, которые до сих пор считаются принципиально incurable, несмотря на длительность течения.

Существенную поддержку в аспекте продления достигнутой ремиссии при фолликулярных НХЛ I и II степени оказывает назначение рекомбинантного альфа, интерферона, явно увеличивающего их продолжительность и выживаемость при длительном (12–18 мес) применении этого цитокина.

Приведенный алгоритм не относится к достаточно редко встречающимся MALT, лимфомам, в частности, с поражением желудка, требующим, в первую очередь, эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* (антибиотики, блокаторы H₂-рецепторов, коллоидный висмут, антипротозойные средства) и только в резистентных случаях – стандартной для индолентных или агрессивных НХЛ химиотерапии.

Разнообразные варианты индолентных неходжкинских лимфом (НХЛ) представлены медленно прогрессирующими опухолями, обладающими своеобразными клиническими особенностями. Индолентными лимфомами считаются В-клеточные – лимфоцитарная, фолликулярная (I–II типы), маргинальной зоны (селезенки, нодальные, экстранодальные – MALT) и Т-клеточные – грибовидный микоз, ангиоиммунобластная; анапластическая крупноклеточная лимфома. Лимфоцитарная лимфома, морфологически и иммунофенотипически идентична хроническому лимфолейкозу (ХЛЛ), но отличается от последнего отсутствием лейкоэмического поражения костного мозга. Пятилетняя актуальная выживаемость равна 51%, а выживаемость, свободная от неудач лечения, – 25%. Это указывает на менее благоприятный прогноз, чем при ХЛЛ, для которого медиана выживаемости равна 7 годам.

Большинство опухолевых В-лимфоцитов экспрессируют пан В-клеточные антигены CD19, CD22, CD20 и поверхностные иммуноглобулины, которые отражают зрелоклеточный этап дифференцировки и представлены иммуноглобулинами М или М и Д. Экспрессия CD20 и CD22 значительно слабее, чем при лимфоме зоны мантии и фолликулярной. CD38 экспрессируется почти в 50% случаев, ассоциируясь

с отсутствием признаков соматических гипермутаций в рибозомном регионе тяжелых цепей иммуноглобулинов, и является показателем неблагоприятного прогноза.

Идентичность лимфоцитарной лимфомы и ХЛЛ обуславливает одинаковую лечебную тактику. Не более 2% больных с истинно локализованными стадиями эффективно лечатся с использованием лучевой терапии или монотерапии алкилатами. Пуриновые антиметаболиты (флударабин, кладрибин, пентостатин) более эффективны. Большую роль играет сопутствующая терапия: при развитии аутоиммунной анемии и тромбоцитопении – использование кортикостероидов, при возникновении инфекционных осложнений вследствие иммунодефицита – применение антибиотиков и иммуноглобулинов.

Фолликулярная лимфома – наиболее часто встречающийся среди индолентных НХЛ вариант; занимает второе место среди всех НХЛ после диффузной В-крупноклеточной лимфомы и др. (2003).

Фолликулярная лимфома развивается преимущественно у взрослых. Лимфатические узлы при пальпации безболезненные, мягкоэластической консистенции. Общие симптомы (лихорадка, похудание, потливость) встречаются редко (10–15%), и основные клинические проявления обусловлены локальными симптомами в области расположения основных опухолевых масс (например, боли в спине или животе с нарушением функции кишечника при увеличении абдоминальных или забрюшинных лимфатических узлов). У 65% пациентов болезнь диагностируется в распространенной (IV) стадии; значительно реже (19%) констатируется наличие III стадии; еще реже заболевание удается выявить на начальных этапах процесса: в I стадии – в 6% случаев, во II стадии – в 10% случаев. Прогноз благоприятный; 5-летняя выживаемость равна 70%, 10-летняя – 15%. Несмотря на благоприятный прогноз болезни в целом, установлено отчетливое негативное влияние факторов риска на длительность жизни пациентов.

Морфологически фолликулярная лимфома состоит либо из преимущественно мелких В-лимфоидных клеток с извитым ядром (центроциты), либо из их сочетания с крупными клетками (центробласты). Опухоль чаще имеет склонность к узловому росту (75%), хотя может иметь место диффузный и смешанный характер её распространения (25–75%). Прогноз существенно ухудшается при увеличении в опухолевой ткани количества крупных клеток. Это легло в основу морфологического выделения трёх типов фолликулярной НХЛ: 1 тип – опухоль состоит преимущественно из мелких клеток, 2 тип – смешанное представительство мелких и крупных клеток. Установлено, что I–II типы фолликулярной лимфомы, будучи индолентными, обычно не излечиваются, а III тип более агрессивен и, в то же время, более чувствителен к терапии, используемой для лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Терапевтические подходы зависят от распространенности заболевания: I–II стадии в сравнении с III–IV стадиями.

Комбинированное лечение всегда следует начинать с химиотерапии, которая приводит к полным ремиссиям не менее чем у 70% больных уже к моменту начала лучевого этапа лечения. Несмотря на это, лучевую терапию обязательно включают в комплекс лечебных мероприятий, так как она дает более стойкие местные лечебные результаты. Комбинированное химиолучевое лечение осуществляется или в виде «сэндвича» (2–3 цикла полихимиотерапии + лучевая терапия + 2–3 цикла полихимиотерапии) или после завершения всей программы химиотерапии. Выбор метода химиолучевой терапии зависит от морфоиммунологического варианта НХЛ и прогностического индекса.

При I стадии индолентных НХЛ до и после лучевой терапии проводится по 2 цикла полихимиотерапии по схеме COP. Альтернативным вариантом лечения этой

группы больных могут быть 3 цикла полихимиотерапии с последующей лучевой терапией без дополнительной химиотерапии после облучения, если к моменту начала лучевой терапии была достигнута полная ремиссия.

Облучению подлежат только исходные зоны поражения (традиционный режим гамма-терапии – 2 Гр/сут до суммарной очаговой дозы 32–36 Гр). Частота рецидивов составляет 18–30%, в течение первого года они возникают менее чем у 1/3 больных.

Основными гормональными препаратами являются преднизолон и его аналоги, в том числе метилпреднизолон (медрол для приема внутрь), которые назначаются короткими курсами (7–14 дней в дозе 30–40 мг/м²) с быстрой (за 3–4 дня) отменой и повторением лечения каждые 3–4 нед. Гормонотерапия оказывает быстрый противоопухолевый эффект в 20–80% случаев и уменьшает выраженность общих симптомов.

При медленно прогрессирующих опухолях в течение длительного времени может с успехом использоваться монокимиотерапия, преимущественно алкилирующими препаратами. Лейкеран назначается в дозе 6 мг/м² (суточная доза 10 мг) ежедневно или 5 дней в неделю до суммарной дозы 400–500 мг. Получило признание использование лейкерана непрерывно в течение 6 нед (при приеме 5 дней в неделю по 10 мг суммарная доза составит 300 мг) с последующим чередованием 2-недельного курса лечения (с применением тех же доз) и 2-недельных интервалов до суммарной дозы 500 мг. Наибольшее распространение получили схемы CHOP, LVPP, COP, CVP; схемам COP и CVP следует отдавать предпочтение при исходной тромбоцитопении.

Перспективным считается использование флударабина, кладрибина, митоксантрона в сочетании с алкилатами. Следует помнить, что использование флударабина оказывает не редко быстрый противоопухолевый эффект, но значительно повышает риск развития инфекций (бактериальных, грибковых, вирусных, в частности герпетических) и гемолитической анемии, что отрицательно сказывается на качестве жизни пожилых больных.

Большой мировой опыт убеждает в целесообразности применения флударабина в комбинации с митоксантроном (FM) или циклофосфаном (FC) в первой линии терапии распространенных фолликулярных лимфом: двукратно увеличивается частота ПР и на 20–25% – 5-летняя выживаемость.

В последнее время в схемах полихимиотерапии индолентных лимфом все шире стал использоваться митоксантрон (новантрон). В качестве первой линии терапии больных с благоприятным прогнозом наибольшее распространение получила комбинация MCP (митоксантрон 14 мг/м² однократно в 1,й день, лейкеран 6 мг/м² с 1,го по 10,й день и преднизолон 25 мг/м² с 1,го по 10,й день), которая все чаще заменяет схему COP. При наличии неблагоприятных факторов прогноза на первом этапе индукционной терапии используются комбинации MAP (митоксантрон, цитарабин, преднизолон), OPEN (винкристин, преднизолон, этопозид, новантрон), NOPP (новантрон, винкристин, натулан, преднизолон), MVLP (митоксантрон, тенипозид, лейкеран, преднизолон).

Особое значение при фолликулярной лимфоме приобретает использование моноклональных антител (МКА) (Короленко В.О и др., 2003).

Терапия анти-CD20 МКА – это лечебное воздействие, обладающее уникальным механизмом действия, включающим прямую индукцию апоптоза, усиление комплемент, и антителозависимой цитотоксичности, тумороспецифичность и способность снижать токсичность лечебного средства относительно клеток «хозяина». В настоящее время представляется обоснованным интерес

комбинированному использованию мабтеры в сочетании с полихимиотерапией в первой линии терапии III–IV стадий фолликулярной лимфомы. Мабтера вводится в первый день каждого лечебного цикла в дозе 375 мг/м². Выразительны результаты применения схемы R-CHOP (с добавлением ритуксимаба к стандартному режиму CHOP): после 6 циклов ПР достигнуты у всех (100%) больных, медиана времени до прогрессирования составила 82 мес; лечение было безопасным, у пожилых больных не отмечено увеличения частоты инфекционных осложнений.

Сочетание мабтеры с флударабином также весьма эффективно. Добавление мабтеры в первый день трехдневного курса лечения флударабином (25 мг/м² в/в ежедневно) обеспечило 90% общую эффективность с высоким числом ПР (80%) и длительность ремиссии более 15 мес.

Таким образом, современные данные позволяют утверждать, что в первой линии терапии фолликулярной лимфомы схемы с мабтерой становятся новым стандартом:

Наиболее важным биологическим агентом в современной терапии НХЛ низкой степени злокачественности на этом этапе оказания помощи является рекомбинантный интерферон-альфа (альфа,IFN), который активно изучается в течение последних 20 лет. Не все аспекты его применения изучены в равной степени, но на многие вопросы позволили ответить итоги шести многоцентровых рандомизированных исследований, начатых в 1985–1988 гг. (медиана наблюдений составила 6 лет).

Метаанализ результатов применения альфа,IFN 136 центрами Европы убедительно показал, что при НХЛ низкой степени злокачественности использование его должно стать стандартным методом поддерживающей терапии; результаты применения достоверно лучше при использовании препарата на фоне ПР; доза альфа-IFN в поддерживающем режиме не должна быть меньше 9 млн.МЕ в неделю при трехкратном введении (результаты ухудшаются в 2 раза при снижении суммарной недельной дозы); длительность лечения должна быть не менее 18 мес. Соблюдение этих принципов улучшает 5-летнюю выживаемость на 20% (70% против 50% без поддерживающей терапии альфа,IFN).

Алгоритм лечения агрессивных форм НХЛ

Более сложны и требуют дифференцированного подхода в зависимости от морфологического варианта и клинического течения принципы лечения агрессивных

В-клеточных НХЛ, не включающие лимфому из клеток мантийной зоны, которая в отличие от остальных крайне агрессивна по течению (медиана выживаемости всего в пределах от 3 до 5 лет, считается инкурабельной и требует особого подхода к лечению).

Стандартом лечения большинства В-клеточных агрессивных лимфом можно считать комбинированную химиотерапию по известной программе CHOP в виде 6–8 циклов с проведением 2 циклов после достижения полной ремиссии при 3-х недельных интервалах.

Подобный стандарт содержится в «Минимальных клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии» 2003 г. с указанием, что в I и II стадиях В-крупноклеточных НХЛ допустимо проведение лучевой терапии после 3–4 циклов CHOP, в том числе в модифицированном 2-недельном варианте. Действительно, повышение эффективности программы CHOP (до 75–86% полных ремиссий) может быть достигнуто сокращением интервала между циклами до 2 недель, но с обязательной поддержкой проведения колониестимулирующими факторами GCSF

или GM,CSF в дни, свободные от химиотерапии.

Определенные надежды на улучшение результатов лечения этого, не вписывающегося в общие принципы терапии агрессивных НХЛ варианта опухоли, создают попытки применения с самого начала высокодозных режимов комбинированной химиотерапии с пересадкой стволовых клеток, ауто и аллогенной трансплантацией костного мозга или без этих процедур, но с дополнением иммунотерапией ритуксимабом и полихимиотерапией по программе «Нурег,CVAD»1 с гиперфракциями циклофосфана, доксорубина, винкристина и большими дозами цитарабина и метотрексата].

Выработка общих принципов лечения Т-клеточных лимфом встречает гораздо большие трудности, чем при В-клеточных в связи с разнообразием морфологических, клинических, в том числе экстранодальных вариантов, а также гетерогенности последних в пределах одной органной локализации, как, например, при Т-клеточных первичных кожных лимфомах, относящихся, в основном, к индолентным. Практически, задачи лечения индолентных Т-клеточных лимфом, кроме весьма редкого Т-клеточного хронического лимфолейкоза/Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, заключаются в терапии первичных кожных НХЛ и, прежде всего, грибовидного микоза или его варианта – синдрома Сезари (Armitage J.O. e.a.1998).

При ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме (ангиоиммунобластной лимфоаденопатии) определенный ответ (около 30% полных ремиссий) может быть получен уже при одной кортикостероидной терапии, иногда с альфа,интерфероном. Однако этот ответ почти в 2 раза ниже, чем при комбинированной химиотерапии – предпочтительно известной программе COP, BLAM в сочетании с этопозидом. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток или костного мозга в лечении упомянутых 2 подтипов Т-клеточных лимфом в качестве первичного лечения, как и анапластической Т-крупноклеточной НХЛ, высокочувствительной к стандартной (как и при агрессивных В-клеточных лимфомах) и кортикостероидам, применима, главным образом, только при экстранодальных формах. В отличие от показаний к применению альфа,интерферона при индолентных Т-клеточных лимфомах, в особенности первичных кожных, когда в результате могут быть получены (без химиотерапии) от 30% до 85% ремиссий, использование этого цитокина в монотерапии при агрессивных Т-клеточных НХЛ, в том числе в сочетании с химиотерапией, не дает эффекта.

Лучевая терапия при агрессивных Т-клеточных лимфомах играет вспомогательную роль, в первую очередь при локализованных поражениях, когда облучению могут подвергаться не полностью регрессировавшие в результате химиотерапии очаги большого объема или первичные экстранодальные поражения (кожа, желудок, яичко, ЦНС).

Принципы лечения высокоагрессивных В-клеточных НХЛ относятся к лимфоме Беркитта и Т-клеточных – к лимфобластной. При лимфобластной НХЛ адекватной

представляется терапия, используемая при остром лимфобластном лейкозе, стандартная для агрессивных В-клеточных лимфом комбинированная химиотерапия по программе CHOP или CHOP+аспарагиназа с профилактикой поражения ЦНС (интратекальное введение метотрексата и цитарабина). При этом самым главным представляется в начале индукция, затем консолидация ремиссии и длительная поддерживающая терапия.

Методом выбора лечения лимфомы Беркитта независимо от стадии или локализации поражений является комбинированная химиотерапия, проводимая по алгоритмам для острого лимфолейкоза с профилактикой поражений ЦНС (без облучения головного мозга), как и при лимфобластной Т-клеточной лимфоме. Комбинированная химиотерапия

(одинаковая, в принципе, для детей и взрослых) включает циклофосфан, иногда в альтернирующем режиме с ифосфамидом или в сочетании с высокодозным метотрексатом, антрациклинами, винкристином, препаратами из группы эпиподофиллотоксинов (VM,26) и цитарабином (с интратекальным введением метотрексата и цитарабина), как это предусматривает так называемый Berlin, Frankfurt, Munster протокол 86, дает оптимальные результаты. В некоторых случаях лечебная тактика ограничивается химиотерапией высокими дозами циклофосфана от 1 г/м² до 3–8 г/м² или умеренными дозами метотрексата (системно и интратекально – в последнем случае в сочетании с цитарабином). Поддержка высокодозной химиотерапии аутоотрансплантацией костного мозга или препаратами колониестимулирующих факторов приносит в данном случае в равной степени разочаровывающие результаты.

Весьма сомнительно, что лучевая терапия при оптимальной комбинированной химиотерапии в случаях интрацеребральных поражений и вовлечения яичка улучшают результаты лечения, также, как и попытки паллиативных резекций больших опухолевых масс, что откладывает обычно срочное начало химиотерапии.

Рецидивы после достижения полной ремиссии являются практически неизбежным следствием адекватного лечения (химиотерапии) всех вариантов индолентных, агрессивных и высокоагрессивных НХЛ. При этом продолжительность безрецидивного периода варьирует от нескольких месяцев до лет в зависимости от степени злокачественности НХЛ и наличия неблагоприятных прогностических факторов, в том числе показателей МПИ. К ранним рецидивам, характеризующим неблагоприятное течение процесса.

Заключение

Несмотря на достижения современной противоопухолевой терапии (химиолучевой), проблема повышения эффективности лечения больных неходжкинскими лимфомами остается крайне актуальной. Некоторые варианты

заболевания, несмотря на интенсивное лечение до сих пор остается фатальными, однако внедрение в практику новых таргетных и химиопрепаратов, позволяет улучшить результаты лечения пациентов с НХЛ.

Наряду с этим возникает проблема выбора оптимального режима ПХТ с учетом морфоиммунологических особенностей, прогностических факторов и рефрактерности опухолей.

В связи с этим мы в своей лекции постарались осветить все вопросы, касающиеся диагностики и лечения НХЛ.

Список использованной литературы

1. Арзыкулов Ж.А., Сетказина Г.Д., Махатаева А.Ж и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2010 год.
2. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при первично-диагностированной крупноклеточной неходжкинской лимфоме//Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO)/Ред. русского перевода С.А.Тюляндина, Н.И.Переводчикова, Д.А.Носов. – М.: РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, 2003. – С.25,27.
3. Короленко В.О., Гершанович М.Л., Тихонова В.В. Трехлетние результаты применения препарата мабтера (ритуксимаб) в лечении индолентных неходжкинских лимфом, резистентных к стандартной химиотерапии // *Вопр. онкол.* -2004. – Т.50, №4. – С.421-425.
4. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы//Клиническая гематология: Руководство для врачей: Глава 23 / Под ред. М.А.Волковой. – М: Медицина, 2001. – С.336-375.
5. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах // *Соврем. онкол.* – 2002. – Т.4, №1. – С.3-7.
6. Поддубная И.В., Османов Д.Ш., Пробатова Н.А. и др. Новые возможности в терапии зрелоклеточных неходжкинских лимфом: препарат «Мабтера» – настоящее и будущее // *Соврем. онкол.* – 2001. – Т.3, №2. – С.57-60.
7. Armitage J.O. *Peripheral T-cell Lymphoma* // *The Lymphomas* / Ed. by J.P.Canellos, T.A.Lister, J.L.Siclar. – Philadelphia, London etc.: W.B.Saunders Company, 1998. – P.439-448.