

Фолликулярные лимфомы

Определение

Фолликулярные лимфомы – группа опухолей из В-клеток в лимфоузлах, селезенке, часто – в костном мозге, печени и других экстранодальных областях. Характерный признак – замещение опухолевыми клетками центра фолликула. При этом зона мантии состоит из неопухолевых морфологически зрелых лимфоцитов. Такая центрофолликулярная картина опухоли наблюдается в начале процесса. В дальнейшем опухоль может выйти за пределы фолликула, полностью утратить фолликулярный характер, характеризоваться нодулярным ростом или претерпевать морфологическую трансформацию в картину диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы. Для опухоли характерна транслокация $t(14;18)(q32;q21)$ [1].

Опухоль впервые описана в 1925 г. Brill, Baehr, Rosenthal (2 случая под названием «генерализованная фолликулярная гиперплазия лимфатических узлов и селезенки») [2], хотя упоминалась и раньше [3]. Symmers в 1927 г. описал еще 3 случая, назвав заболевание, гигантской фолликулярной аденопатией [4].

Эпидемиология

В странах Западной Европы и США фолликулярные лимфомы встречаются с частотой 2 случая на 100000 жителей в год и занимают второе место после диффузных В-крупноклеточных лимфосарком. Реже они регистрируются в Азиатских странах. У выходцев из Японии и Китая, эмигрировавших в США, частота встречаемости фолликулярных лимфом достигает общепопуляционной во втором и последующих поколениях. Фолликулярные лимфомы составляют 35% всех неходжкинских лимфом в США, 22% в мире и 70% всех зрелоклеточных лимфом. Возрастная медиана – 59 лет. Соотношение мужчин/женщин – 1:1,7.

Патогенез

Ключевым моментом в возникновении опухоли является перенос гена BCL-2 с хромосомы 18 на хромосому 14, 2 или 22 ($t(14;18)(q32;q21)$, $t(2;18)(p12;q21)$ и $t(18;22)(q21;q11)$). При этом ген BCL-2 оказывается под активирующим влиянием генов тяжелых (хромосома 14) или легких (хромосомы 2, 22) цепей иммуноглобулинов. Стимуляция BCL-2 приводит к гиперэкспрессии антиапоптотического белка bcl-2, угнетению апоптоза.

Bcl-2 локализуется на перинуклеарной мембране, митохондриях, гладком эндоплазматическом ретикулюме. Он регулирует проницае-

мость мембран, выход кальция и высвобождение свободных радикалов, определяя тем самым ключевые механизмы жизнедеятельности клетки [5]. Белок bcl-2 является представителем семейства bcl-2-белков – регуляторов апоптоза, в которое входит множество других белков, в том числе и белки, способствующие апоптозу – BAX. При избытке BAX клетка склонна к апоптозу. Преобладание bcl-2 приводит к формированию гетеродимеров bcl-2/BAX, влияние BAX подавляется и клетка приобретает «бессмертие» [6].

В норме bcl-2 экспрессируется всеми клетками лимфоидного ряда на протяжении их жизни, кроме 2 этапов: в костном мозге и в центре фолликула.

В костном мозге происходит перестройка генов иммуноглобулинов [7]. Этот процесс сопровождается их многочисленными структурными изменениями, в результате которых появляется большое количество лимфоидных клеток: а) экспрессирующие нужные, связывающие антиген иммуноглобулины, б) экспрессирующие иммуноглобулины, либо не способные связать антиген, в) клетки, вовсе не экспрессирующие иммуноглобулины. Эти ненужные клетки уничтожаются по механизмам апоптоза, один из которых осуществляется посредством подавления выработки белка bcl-2.

В центрах фолликулов лимфатических узлов и селезенки включается механизм соматической гипермутации генов иммуноглобулинов, при этом клетки, встретившие антиген, получают преимущество в пролиферации, а остальные погибают [8].

Транслокация 14;18, возникающая рано, на уровне пре-В-клеток, не препятствует их созреванию. Мутантные клетки дозревают до стадии наивных В-клеток IgM/D+, которые, встретив антиген и имея преимущество в выживании вследствие гиперэкспрессии bcl-2, длительно существуют. Однако, по всей видимости, только гиперэкспрессии bcl-2 недостаточно для развития опухоли. Клетки с $t(14;18)$ можно обнаружить в крови 5% и в миндалинах 45% здоровых людей. Безудержной пролиферации патологического клона при этом не наблюдается. Для опухолевой трансформации мутантные клетки должны приобрести какие-то дополнительные геномные аномалии.

Клиника

Наиболее частая локализация – периферические лимфоузлы, селезенка, миндалины, ко-

стный мозг, Вальдейерово кольцо. Как правило, увеличиваются размеры одного или нескольких лимфатических узлов. Из экстранодальных поражений чаще – желудочно-кишечный тракт, мягкие ткани кожи. Среди В-клеточных лимфом кожи чаще всего встречается первичная фолликулярная лимфома. Общее состояние больного при небольшой массе опухоли длительное время не нарушается. Появление В-симптомов (потухание, лихорадка, потливость) свидетельствуют о первичной агрессивности или прогрессировании процесса.

Критерии диагноза

Диагноз ФЛ устанавливается по совокупности данных: чаще всего увеличиваются в размерах одна или несколько групп лимфатических узлов, имеющих эластическую консистенцию. Заболевание прогрессирует постепенно. В биоптатах лимфоузлов – псевдофолликулярная, нодулярная либо нодулярно-диффузная пролиферация лимфоидных клеток, экспрессирующих маркеры центра фолликулов и имеющих какую-либо из транслокаций: t(14;18), реже – t(2;18), t(18;22).

1. Морфология: В коре, паракорткесе, а иногда и в мозговой зоне располагаются фолликулы с широкими центрами размножения, узкой зоной мантии (рис. 113, 117). Размеры фолликулов мало различаются (впрочем, это не обязательно). Похожая картина может быть и при реактивном лимфадените, однако полное отсутствие каких-либо признаков инфекционного процесса – общего, местного – позволяет заподозрить опухолевую природу болезни. Внешне клетки центра фолликула нельзя отличить от таковых при реактивном лимфадените. Решающим является определение маркера bcl-2, который дает густое прокрашивание почти всех клеток в центре фолликула при фолликулярной лимфоме (рис. 114), и лишь единичных элементов при реактивном лимфадените (см. рис.4а).

Намного чаще встречается не фолликулярная, а нодулярная пролиферация: маргинальная зона, синусы стираются, мантия либо отсутствует полностью, либо сохраняются ее остатки (рис. 120, 124, 125). Нодулярность может переходить в диффузную пролиферацию (рис. 127), что, как правило, ассоциируется с плохим прогнозом. Нодулярный характер роста опухоли в лимфатическом узле не патогномоничен только лишь для фолликулярной лимфомы, а встречается при лимфоме из клеток мантийной зоны и лимфоцитомах. При этом экспрессия белка bcl-2 в нодулях теряет свое диагностическое значение и

не может применяться в качестве дифференциально-диагностического критерия.

При диффузной пролиферации опухоли в лимфоузле следует проводить дифференциальную диагностику с хроническим лимфолейкозом, лимфомой из клеток мантийной зоны, диффузными В-крупноклеточными лимфосаркомами.

В отпечатках на зрелоклеточной стадии преобладают зрелые лимфоидные клетки (рис.112). При трансформации в лимфосаркому, появляются атипические, омоложенные лимфоидные клетки (рис. 122, 123, 126). Их представительство на стекле может быть немногочисленным при нодулярном или фолликулярном росте опухоли, поскольку фолликулы окружены зрелыми лимфоидными клетками, которые в отпечатке могут преобладать.

В классификации ВОЗ (2001 г.) [9] прогрессия опухоли представлена тремя степенями – градациями (Grade), которые количественно детерминированы, наподобие шкалы: Grade 1 – 0–5, Grade 2 – 6–15, Grade 3 – более 15 крупных опухолевых клеток (центробластов по определению WHO, 2001), подсчитываемых в центре фолликула, в поле зрения площадью 0,159 мм² микроскопа, имеющего окуляр диаметром 18 мм, увеличением x1 и увеличение объектива x40. Подсчет производится в 10 фолликулах и вычисляется средняя арифметическая крупных клеток опухоли.

Поскольку в разных лимфатических узлах процент крупных клеток варьирует, большой роли точный арифметический анализ не играет. Кроме того, зрелоклеточная фолликулярная или нодулярная пролиферация в биопсированном узле не исключает наличие саркомной трансформации в других лимфатических узлах, не подвергнутых биопсии.

По нашим данным, предпочтительно выделять фолликулярные лимфомы, не давая количественной характеристики:

1) с преимущественно зрелоклеточным составом (рис. 118, 119);

2) переходные морфологические формы, субстратом которых являются лимфоциты и пролимфоциты (рис. 116);

3) формы с цитологическими и гистологическими признаками трансформации в лимфосаркому (рис. 124, 125, 127–131).

Подобное деление не лишено субъективизма в выделении переходной формы. В любом случае диагноз должен сопровождаться подробным словесным описанием цитологической и гистологической картины, включающем: 1) описание структуры лимфатического узла, 2) харак-

тер лимфоидной пролиферации (фолликулярный, нодулярный, нодулярно-диффузный, диффузный), 3) характеристику клеток опухоли (зрелые, примесь омоложенных клеток, наличие атипичных, трансформированных клеток, описание формы ядер, наличие, количество, форма, размер, расположение нуклеол, описание цитоплазмы), 4) характер роста атипических, трансформированных клеток (мелкие скопления, диффузно рассеяны, образуют пласты, прорастают синусы).

2. Иммунофенотип. При проведении иммуногистохимического исследования панель антител должна включать пан-В клеточные маркеры: CD19, CD20, CD22, CD23, bcl2, CD10, CD5, Ki-67, cyclin D1, поверхностные иммуноглобулины. Bcl2 имеет диагностическое значение лишь в случае его экспрессии в центре фолликула (рис. 114). CD5, CD23 в большинстве случаев, но не всегда, позволяют дифференцировать с лимфомой из клеток мантийной зоны и хроническим лимфолейкозом, кроме случаев CD5-негативной ЛМЗ и ХЛЛ с делецией 11q, при наличии которой экспрессия CD23 слабо выражена. Окраска на cyclin D1 для подтверждения диагноза ЛМЗ обязательна как при экспрессии опухолевыми клетками CD5, так и при CD5 негативности (CD5-негативные формы ЛМЗ). При слабой экспрессии CD23 необходимо исследовать кариотип на наличие делеции 11q. Ki-67 определяет пролиферирующий клеточный пул, свидетельствующий об «агрессивности» опухоли. Необходимо указывать, какие именно клетки экспрессируют Ki-67 и как они расположены в гистологическом срезе (пластами, мелкими скоплениями, единичные).

Опухолевые клетки несут В-клеточные антигены CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, поверхностные иммуноглобулины (SIgM+/-, SIgD>IgG>IgA), антиген CD10+, bcl-2+ в центре фолликула.

3. Кариотип играет ключевую роль: в 95% выявляется t(14;18)(q32;q21). Ген BCL-2 также может транслоцироваться в локусы генов легких цепей иммуноглобулинов на хромосомы 2 или 22 (IgK – 2p12 и IgL – 22q11). Более чем у 90% больных на момент диагностики фолликулярной лимфомы кроме маркерных транслокаций выявляются вторичные хромосомные аберрации, роль которых в развитии опухоли не изучена, однако известно, что делеции 11q, 1p, 10q, 13q, 6q и 17p, трисомии 5, 7 и 12, полиплоидия, множественные хромосомные аномалии - прогностически неблагоприятны.

Лечение

В данном тексте предлагается разделение всех стадий прогрессии фолликулярной лимфомы на три этапа. Такой подход, безусловно, искусственный, преследует одну цель: дать врачу возможность на основании реально доступных разнородных диагностических признаков выбрать оптимальную программу терапии. При этом учитываются: плотность, «вколоченность» лимфоузлов, распространенность процесса, признаки интоксикации, гистологическая и цитологическая картина, результаты хромосомного анализа. Такой дискретный подход в терапии опухоли, которая в действительности достаточно плавно переходит из одной стадии в другую и при этом не одновременно в разных участках поражения, диктуется исключительно практическими соображениями. Известно, что при биопсии нескольких участков поражения можно обнаружить, например, в костном мозге зрелоклеточные пролифераты, а в плотном лимфоузле – третью градацию. Разные лимфоузлы могут демонстрировать различный гистологический характер поражения: от центрофолликулярного из более или менее однотипных не атипичных клеток, до картины больших очагов диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы.

Итак, к первой группе относится: поражение одного или одной группы лимфоузлов, подвижных, эластической консистенции, без симптомов интоксикации; гистологически – поражение центров фолликулов, цитологически – нет грубо атипичных клеток с выраженным полиморфизмом, уродливыми нуклеолами; в билатеральном трепанате костного мозга опухолевых узелков нет, кариологически – нет поликлональности. В эту же группу попадает и картина макрофолликулярной лимфомы Брилля-Симмерса, при которой крупные фолликулы имеют относительно малые различия в размерах, а в отпечатке представлены в основном, зрелые лимфоидные В-клетки, пролимфоциты и нет уродливых крупных саркомных клеток.

Эта категория больных подлежит местной терапии: удаление опухолевого образования, местная лучевая терапия с захватом сопряженных зон лимфоузлов в суммарной дозе 35 Гр. На этом заканчивается терапия; больные подлежат контролю с осмотром не реже раза в полгода.

В этой же группе – поражение одного или одной группы лимфоузлов – но при наличии клинических или морфологических признаков трансформации в лимфосаркому предлагается ради-

кальное удаление опухолевого лимфоузла или конгломерата лимфоузлов; затем – курсовая полихимиотерапия по программам CHOP или R-CHOP (4 курса), а в завершение – местная лучевая терапия в суммарной дозе 35 Гр.

Вторая группа характеризуется: более или менее выраженной генерализацией лимфаденопатии, возможным вовлечением селезенки, печени, возможным поражением костного мозга, возможными признаками интоксикации, гистологически и цитологически – встречаются единичные – не более 5–10% – атипические клетки; кариологически – возможно обнаружение субклонов. В сущности, описываемая картина соответствует переходной стадии многих гемобластозов: от моноклональной, клинически без выраженной интоксикации, и без существенных анатомических нарушений, к агрессивной опухоли со всеми морфологическими и клиническими проявлениями злокачественности. Надо думать, что для этой стадии в дальнейшем будет разработан протокол достаточно агрессивной и эффективной терапии. Однако сегодня его нет, и мы предлагаем следующую программу лечения.

CHOP №2 в целях максимального сокращения опухолевой массы, R-CHOP №2 (рестадирование после каждого курса ПХТ), консолидация ремиссии R-CHOP №2, далее – поддерживающее лечение – ритуксимаб по 375 мг/м² №2. В случае отсутствия полной ремиссии после 4 курсов ПХТ – лечение продолжается по программе R-FMC №4, консолидация ремиссии – R-FMC №2.

Третья группа характеризуется очевидной саркомной трансформацией: появляются «вколоченные» лимфоузлы, симптомы сдавления, в частности – лимфооттока; в гистологическом препарате – большие участки диффузного роста крупных клеток со светлыми ядрами, есть поражение костного мозга с присутствием в пролифератах атипичных крупных клеток; в отпечатке лимфоузла – много саркомных клеток; кариологически – множественные изменения кариотипа. Любой из представленных признаков, будучи в единственном числе, должен быть основанием для отнесения случая к третьей группе.

Терапия этой категории больных должна вестись по протоколам лечения диффузной В-крупноклеточной саркомы. CHOP №2 в целях максимального сокращения опухолевой массы, R-CHOP №2 (рестадирование после каждого курса ПХТ), консолидация ремиссии R-CHOP №2, далее – поддерживающее лечение – ритук-

симаб по 375 мг/м² №2. В случае отсутствия полной ремиссии после 4 курсов ПХТ – лечение продолжается по программе ESHAP (R-ESHAP) – 2 курса индукции и 2 курса консолидации, при наличии остаточной, неоперабельной опухоли – Деха-BEAM, а в случае неэффективности – переход на программу R-FMC №4 с консолидацией ремиссии – R-FMC №2 (программа не имеет перекрестной резистентности с курсами CHOP). Возможно также проведение блоковой терапии по программе NHL BFM-90.

Как известно, прогрессия макрофолликулярной лимфомы Брилля-Симмерса (если не погружать ее в общий конгломерат фолликулярных лимфом) заключалась в переходе через 8–10 лет из стадии доброкачественной очень медленно увеличивающейся опухоли в бурный саркомный рост какого-либо одного узла. Однако и в этом случае опухоль могла иметь – на фоне всех цитологических и гистологических признаков саркомного роста – либо центрофолликулярное строение (при сохранении неопухолевой мантии), либо обычную картину диффузной лимфосаркомы. В первом случае прогноз более благоприятен.

Прогноз

Медиана выживаемости больных составляет 8–10 лет. Тем не менее, у части больных ФЛ рано прогрессирует, а у других – протекает относительно благоприятно более 10 лет.

Прогностическое значение имеет ряд клинических признаков: к отягощающим относятся симптомы опухолевой интоксикации, распространенность, масса опухоли, характер опухолевого роста (вовлечение мягких тканей, выраженная плотность лимфатических узлов, их «вколоченность», прорастание опухолью лимфатических коллекторов с нарушением лимфооттока).

За рубежом наибольшее распространение получили две прогностические модели: международный прогностический индекс (МПИ) [10] и международный прогностический индекс фолликулярных лимфом (FLIPI) [11]. МПИ включает: возраст старше 60 лет, повышение уровня ЛДГ в 2 и более раз, 2–4 степень общего состояния больного по ECOG, III–IV стадия болезни, наличие более одного экстранодального очага и/или вовлечение костного мозга.

По количеству неблагоприятных прогностических признаков формируются 4 группы риска раннего прогрессирования болезни: группа низкого риска – 0–1 признак, низкого-промежуточного – 2, промежуточного-высокого – 3, высокого – 4 и более. FLIPI включает:

- возраст старше 60 лет,
- III, IV стадии по Ann-Arbor,
- уровень НВ менее 120 г/л,
- число нодальных областей более 4-х,
- повышение уровня ЛДГ.

По количеству неблагоприятных признаков формируются три прогностические группы:

- низкого риска (0–1 признак неблагоприятного прогноза),
- промежуточного риска (2 признака),
- высокого риска (3 и более признаков).

МПИ не применим к фолликулярным лимфомам I–II градации, т.к. при этом лишь 10–15% больных попадают в группу низкого риска.

Распространенность опухоли по группам лимфоузлов в соответствии со стадированием по Ann-Arbor имеет относительное прогностическое значение, хотя появление лишь одного, или одной группы лимфоузлов прогностически существенно благоприятнее, чем генерализованная лимфаденопатия.

Труднее поддаются лечению одиночные крупные лимфатические узлы и конгломераты, особенно внутрибрюшные и забрюшинные. Степень сокращения объема опухоли позволяет говорить о ее чувствительности к химиотерапии, что существенным образом предопределяет прогноз. В то же время, тенденция лимфоузлов к слиянию, формированию конгломератов или к ин-

вазивному росту предполагает трансформацию в лимфосаркому.

Клетки фолликулярной лимфомы в своем развитии проходят доброкачественную и злокачественную стадии, изменяя при этом морфологию.

От морфологической зрелости опухоли зависит общая выживаемость больных. Тенденция к диффузному росту – неблагоприятный прогностический признак. Brill и Symmers описали по сути дела центрофолликулярную лимфому – доброкачественную стадию фолликулярной лимфомы, имеющую отличительную морфологическую особенность, а именно – центрофолликулярный характер роста. Мантия сохранена, выражен гиалиноз межфолликулярного пространства. В отличие от реактивных, опухолевые фолликулы располагаются в корковом и мозговом слое лимфоузла, достигают гигантских размеров, сдавливают синусы, нередко прорастая их.

Эта доброкачественная опухоль через 9–10 лет может трансформироваться в быстро прогрессирующую лимфосаркому, которая в одних местах сохраняет фолликулярный характер, а в других – не отличима от диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы.

Выраженная Т-клеточная реакция с обилием Т-клеток в межфолликулярном пространстве – прогностически неблагоприятна.

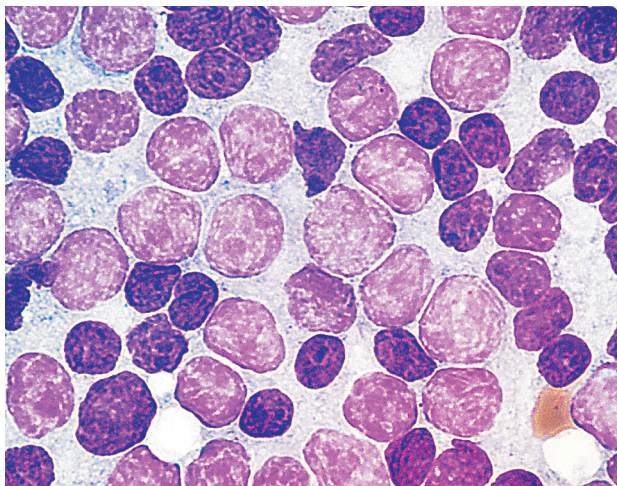


Рис. 112. Фолликулярная лимфома. Отпечаток лимфоузла (имм.).

Субстрат опухоли представлен морфологически зрелыми элементами — лимфоцитами и пролимфоцитами.

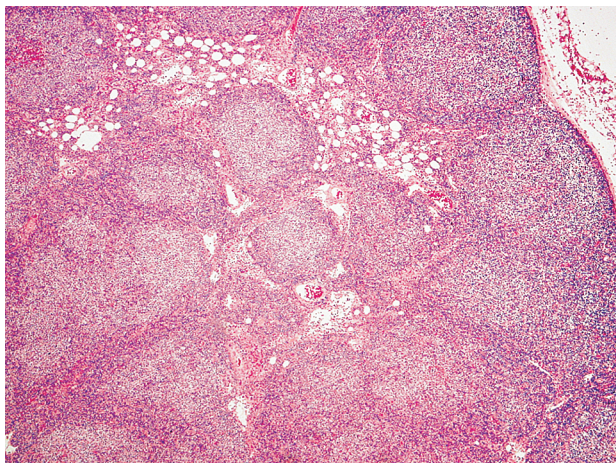


Рис. 113. Фолликулярная лимфома. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Видны множественные фолликулоподобные образования.

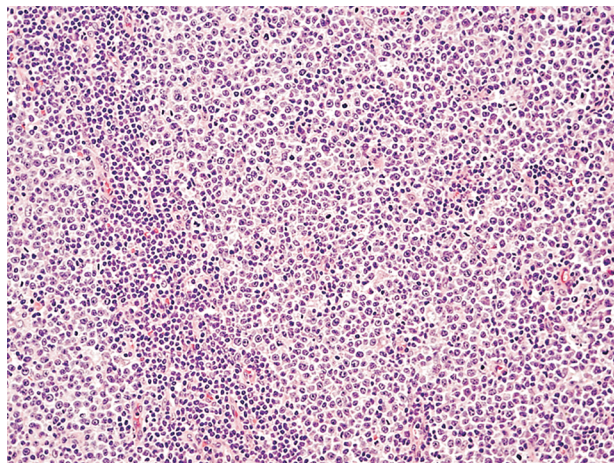


Рис. 115. Фолликулярная лимфома. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Относительно тонкая полоска мантии разделяет два светлых опухолевых центра фолликулов.

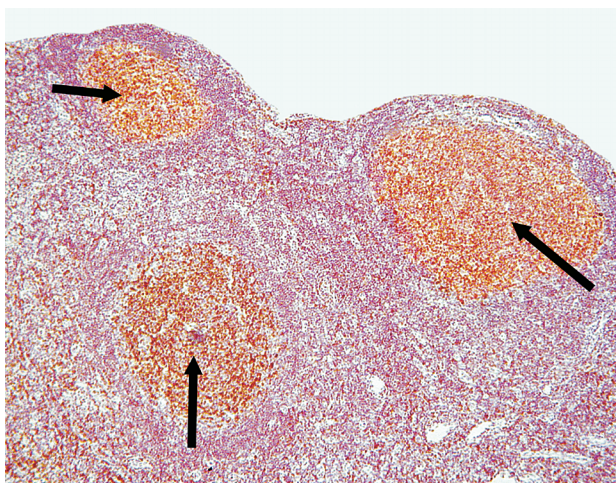


Рис. 114. Фолликулярная лимфома. Иммуногистохимический препарат лимфоузла, пероксидазный метод. Окраска на bcl-2 (мал. ув.). Стрелками указаны клетки опухолевых «фолликулов», позитивные по bcl-2.

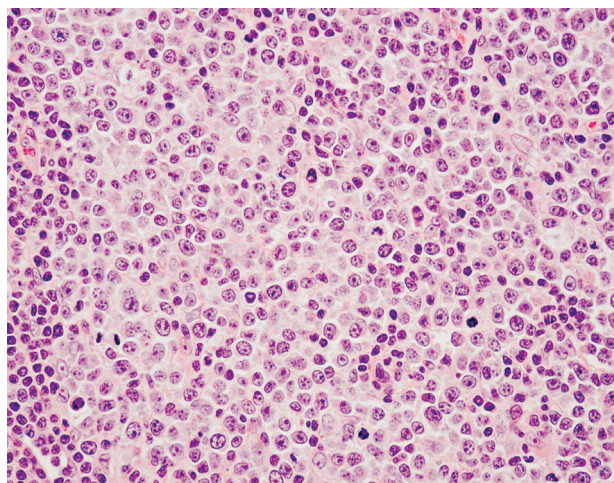


Рис. 116. Фолликулярная лимфома. Тот же препарат (б. ув.). Видны крупные со светлыми ядрами и ядрышками клетки опухолевого центра фолликула. В левом углу располагается полоска клеток мантии, имеющих плотные ядра.

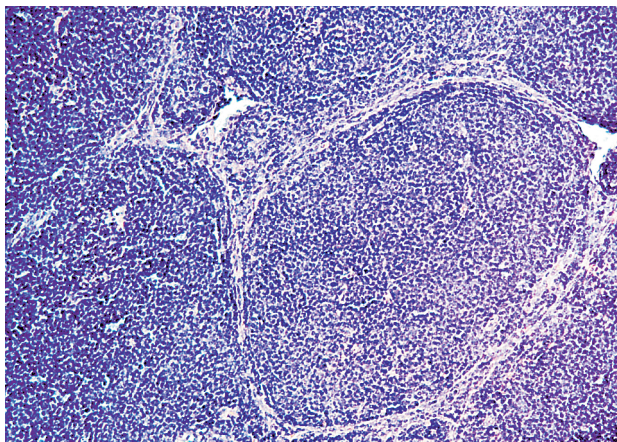


Рис. 117. Фолликулярная лимфома. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Фолликулоподобные разрастания – зона мантии истончена, охватывает центр опухолевого фолликула не полностью.

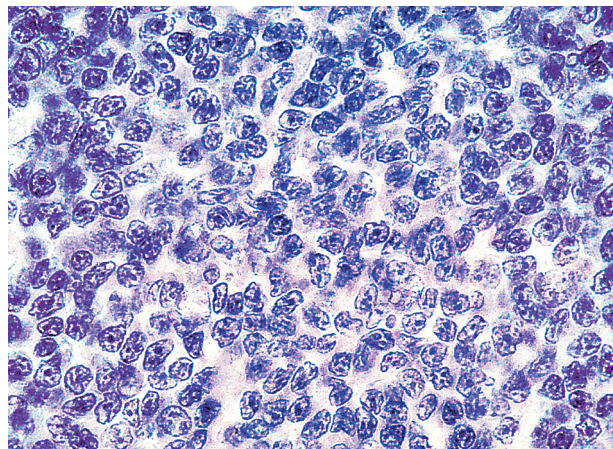


Рис. 119. Фолликулярная лимфома. Тот же препарат (б. ув.). Форма ядер лимфоидных клеток в центре фолликула примерно одинакова, по размерам они крупнее зрелых лимфоцитов.

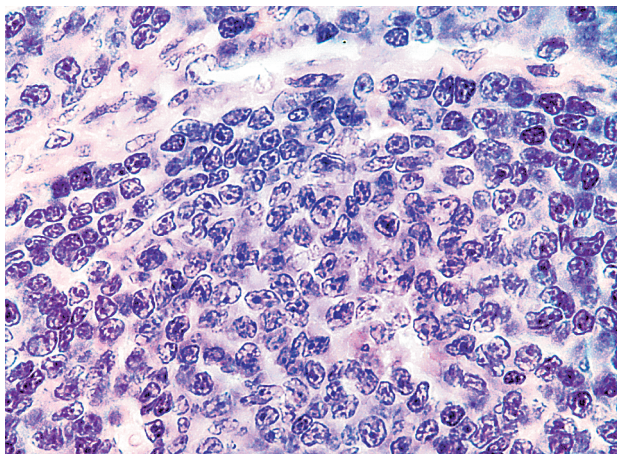


Рис. 118. Фолликулярная лимфома. Тот же препарат (б. ув.). Субстрат опухоли – мелкие лимфоидные клетки с ядрами неправильной формы и одиночными мелкими ядрышками.

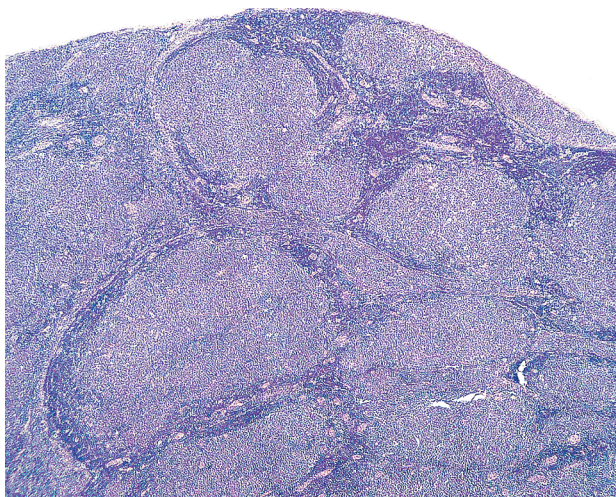


Рис. 120. Фолликулярная лимфома. Гистологический срез лимфоузла (м. ув.). Большая часть среза заполнена фолликулоподобными, местами сливающимися разрастаниями лимфоидных клеток; мантия истончена, на отдельных участках не прослеживается.

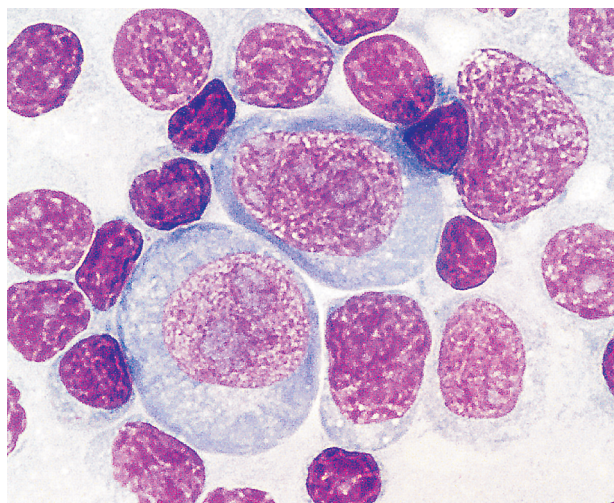


Рис. 122. Фолликулярная лимфома в стадии саркомной трансформации. Отпечаток лимфоузла (имм.) В отпечатке на фоне лимфоцитов и пролимфоцитов видны крупные атипичные клетки с волокнистой структурой хроматина. Ядрышки в саркомных клетках множественные, разновеликие, синего цвета; отдельные ядрышки сливаются друг с другом и прилежат к ядерной оболочке.

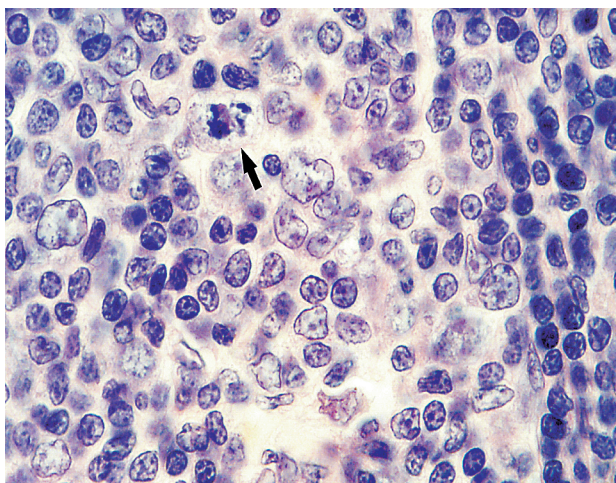


Рис. 121. Фолликулярная лимфома. Тот же препарат (б.ув.). В правой части снимка видна зона мантии, образованная параллельными рядами лимфоцитов. К мантии примыкает опухолевый очаг, который состоит из полиморфных клеток со светлыми ядрами и множественными мелкими ядрышками. Стрелкой отмечен патологический митоз.

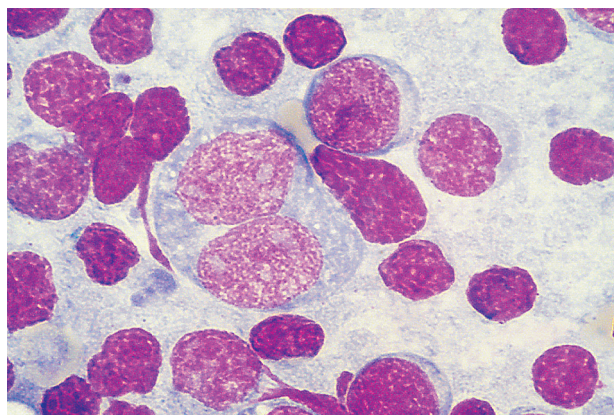


Рис. 123. Фолликулярная лимфома в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (имм.). Аналогичная картина. Видна одиночная двуядерная саркомная клетка.

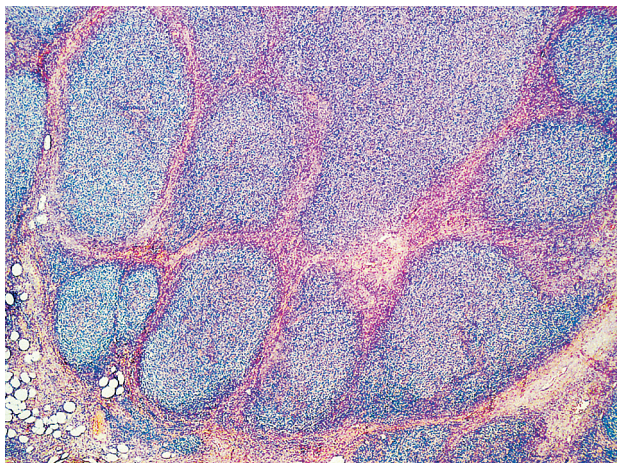


Рис. 124. Фолликулярная лимфома в стадии саркомной трансформации. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Нормальные структуры лимфоузла полностью замещены крупными нодулярными образованиями, отделенными друг от друга тяжами грубоволокнистой соединительной ткани.

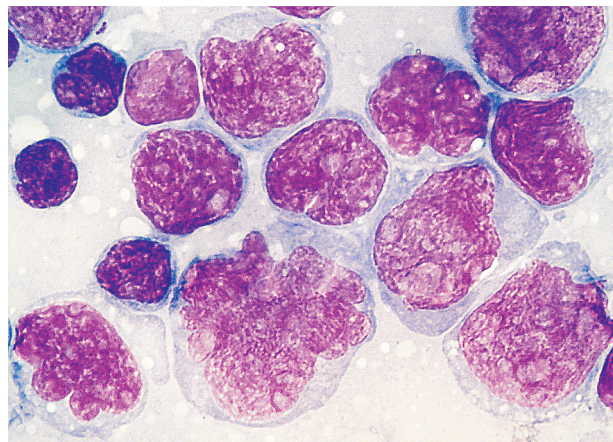


Рис. 126. Фолликулярная лимфома в стадии саркомной трансформации. Отпечаток лимфоузла (имм.). Клеточный состав отпечатка полиморфный – от единичных лимфоцитов-центроцитов до грубо атипичных крупных саркомных клеток с уродливыми ядрами. Ядра крупных клеток имеют волокнистую структуру хроматина, ядрышки в них множественные, разновеликие, часть из них прилежит к ядерной оболочке.

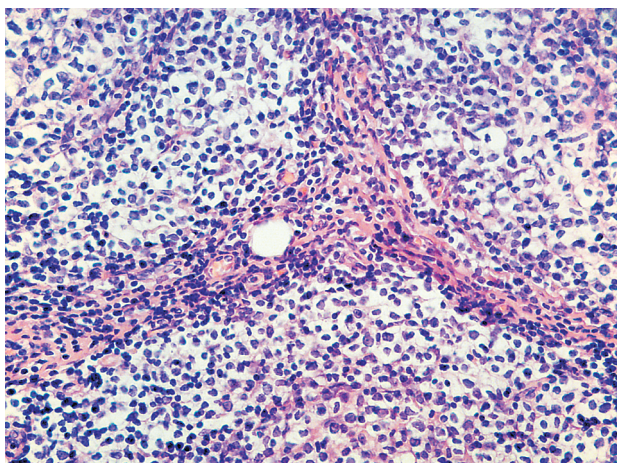


Рис. 125. Фолликулярная лимфома в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (б. ув.). Снимок выполнен в месте стыка трех нодулярных образований. Мантия отсутствует.

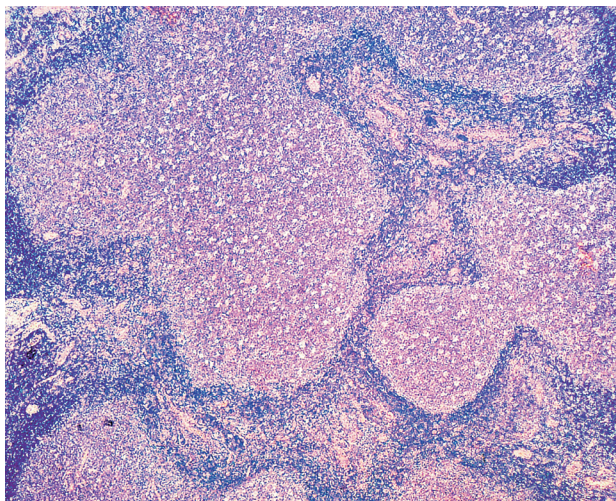


Рис. 127. Фолликулярная лимфома в стадии саркомной трансформации. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Срез заполнен крупными сливающимися опухолевыми образованиями – нодулярно-диффузный тип фолликулярной лимфомы.

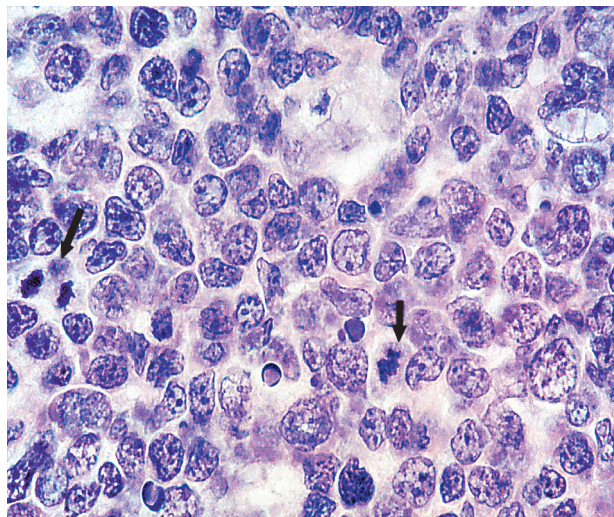


Рис. 129. Фолликулярная лимфома в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (б. ув.)
Субстрат опухоли представлен почти исключительно крупными клетками с сетчатой структурой хроматина и множественными ядрышками, часть которых имеет неправильную форму. В поле зрения видны два митоза (выделены стрелками). Много макрофагов – клеток с широкой светлой цитоплазмой, содержащей остатки фагоцитированных частиц (отмечены стрелками).

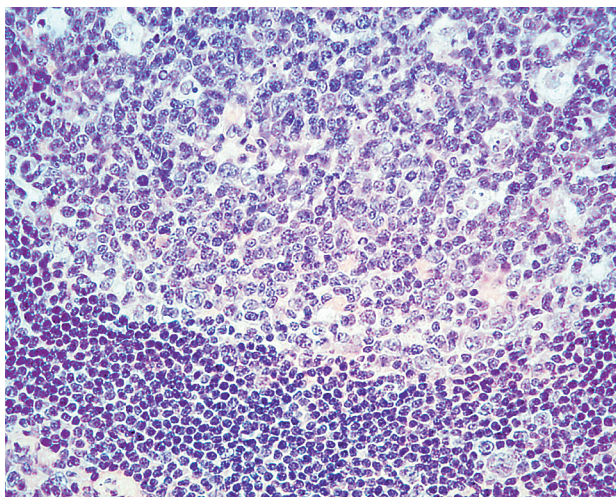


Рис. 128. Фолликулярная лимфома в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (мал. ув.)
По периферии светлого очага опухолевого роста, состоящего из крупных клеток, располагается зона мантии из малых лимфоцитов.

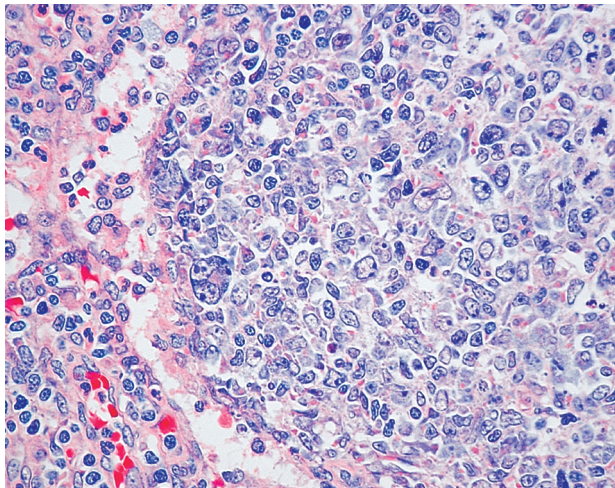


Рис. 130. Фолликулярная лимфома в стадии саркомной трансформации. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). В препарате скопления грубоатипичных со светлыми ядрами клеток, видны и многоядерные элементы.

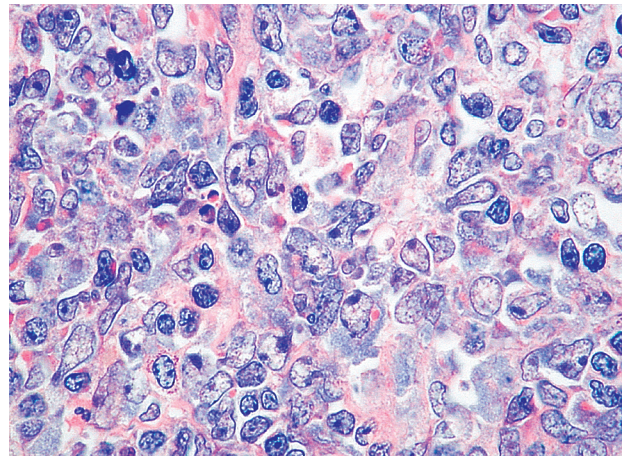


Рис. 131. Фолликулярная лимфома в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (б. ув.). Аналогичная картина.

ЛИМФОМА ИЗ КЛЕТОК МАНТИЙНОЙ ЗОНЫ

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) ранее представлялась как генерализованная лимфатическая опухоль, характеризующаяся агрессивным клиническим течением, малой эффективностью стандартной химиотерапии; частой бластной трансформацией, короткой общей выживаемостью. В работах последних лет было показано, что клиническая картина лимфомы из клеток мантийной зоны гетерогенна в широких пределах: опухоль может быть генерализованной или поражать преимущественно лимфатические узлы, или селезенку, или исключительно экстранодальные области – веки, желудочно-кишечный тракт, костный мозг. Выделяют также несколько морфологических вариантов – классический, мелкоклеточный, бластоидный (крупноклеточный) и плеоморфный. Практически во всех случаях заболевания выявляется патогенетическая транслокация $t(11;14)(q13;q32)$, приводящая к гиперэкспрессии ядерного белка циклина D1 и нарушению регуляции клеточного цикла. Поэтому сегодня термин «лимфома из клеток мантийной зоны» является собирательным понятием, объединяющим группу В-клеточных опухолей, характеризующихся транслокацией или амплификацией локуса 11q13, что приводит к гиперэкспрессии ядерного белка циклина D1 [1].

Заболевание считается редким и составляет менее 10% от всех лимфатических опухолей. Тем не менее, учитывая многообразие клинических форм, истинная частота встречаемости лимфомы из клеток мантийной зоны может быть значительно выше. В США частота ЛКМЗ составляет 2,5–4,0% от всех лимфом, в Европе 7–9%, в Японии – 5,9%. Болеют в основном пожилые мужчины (средний возраст при установлении диагноза – 60 лет, М/Ж – 4:1). Частота встречаемости ЛКМЗ в Российской Федерации неизвестна. В ГНЦ в течение последних 10 лет наблюдалось 70 пациентов (53 мужчины и 17 женщин. Резко преобладал возрастной интервал 50–60 л. [2].

Патогенез

Цитогенетические нарушения, молекулярно-биологические особенности и патогенез

Считается, что первичным цитогенетическим событием в патогенезе опухоли является транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ (рис. 132), происходящая в костномозговом предшественнике В-клетки и являющаяся ошибкой процесса перестройки генов тяжелых цепей иммуноглобули-

нов. Методом D-FISH (dual color fluorescent in situ hybridization) она выявляется практически в 100% случаев. Имеются описания вариантной транслокации $t(11;22)(q13;q12)$, с вовлечением локусов PRAD1/CCND1 и генов легкой цепи λ в 22q12.

В результате транслокации $t(11;14)(q13;q32)$ ген, кодирующий белок циклин D1, переносится из локуса 11q13 в локус генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IgH) в 14q32 и гиперэкспрессируется. Повышение экспрессии гена приводит к повышению экспрессии кодируемого им белка. Циклины группы D являются основными регуляторами транзита клетки из G1 в S-фазу клеточного цикла. В нормальных лимфоцитах эту функцию выполняет циклин D3, а в клетках ЛКМЗ – циклин D1. Этот белок образует комплекс с ферментами, циклинзависимыми киназами 4 и 6 типов (CDK4 и CDK6), который блокирует ретинобластомный протеин (pRb), подавляющий рост и пролиферацию клеток путем блокады транскрипционных факторов (E2F1). Патологически повышенное количество циклина D1 позволяет цитогенетически дефектным клеткам миновать контрольную точку апоптоза в G1-фазе клеточного цикла, что дает им преимущество в росте над нормальными клеточными аналогами и приводит к их накоплению [3].

Прогрессия опухоли связана с мутациями генов, кодирующих белки, участвующие в метаболизме циклина D1 и циклинзависимых киназ (p15, p16, p21, pRb) и проапоптозных генов (ATM, p53). Стандартными вторичными цитогенетическими нарушениями являются $del(11)(q22-q23)$ – встречается в 50% случаев, $del(13)(q14)$ – в 30–50% случаев, $del(17)(p13)$ – в 25% случаев и $del(9)(p21)$ – в 40% случаев бластоидного варианта (стадии) и в 5% случаев классического. Помимо этого в 10–30% случаев определяются $+3/3(q25-qter)$, $del/t(1)(p21-23)$, $t/dup(8)(q22-24)$, $del(6)(q15-q21)$, $del(6)(q25)$, $del(8)(p21-p23)$. При бластоидном варианте (стадии) обычно выявляется комплексный кариотип с гипердиплоидией [4] (рис. 133).

Разнообразие клинической симптоматики и морфологической картины предполагает существование нескольких форм и вариантов заболевания. Неизвестно, имеют ли некоторые из этих форм прямое отношение к мантийной зоне вторичного фолликула, например, первичная экстранодальная форма, при которой нередко поражаются области, где в норме нет организованной лимфоидной ткани. Специфическая тка-

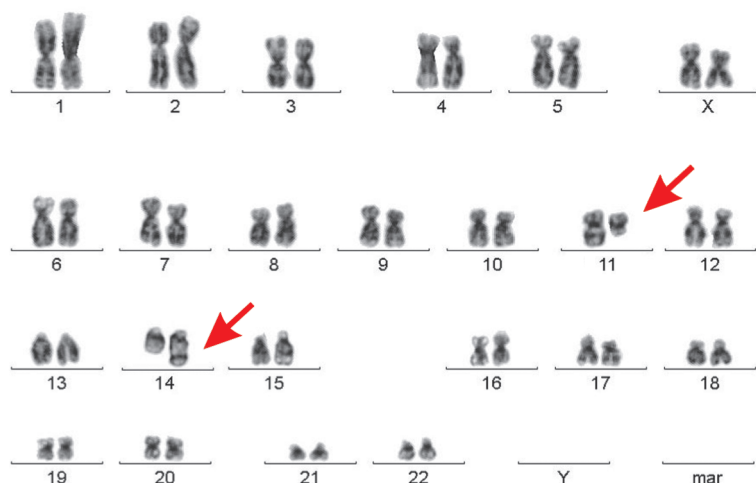
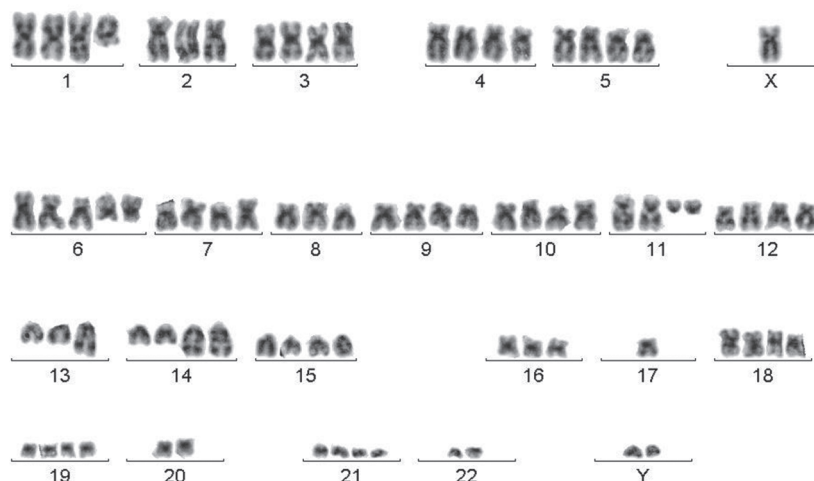


Рис. 132. Транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ – единственное нарушение кариотипа у больной зрелоклеточным вариантом генерализованной формы лимфомы из клеток мантийной зоны. Дебют заболевания.

Рис. 133. Комплексный кариотип 81-85,X,-X,YY,del(1)(q25),-2,+6,del(6)(q21)x2,-8,der(8),t(11;14)(q13;q32)x2,der(11)add(11)(q22)x2,del(12)(p11),-13,der(13)add(13)(q14),-16,-17,-17,i(18)(q10)x4,-20,-20,-22,-22 у больного с бластоидной трансформацией генерализованной формы лимфомы из клеток мантийной зоны.



невая тропность опухолевых клеток, «инстинкт дома» являются эмпирическим объяснением этого феномена, требующего исследования молекул адгезии, органных и тканевых путей дифференцировки нормальных CD5-позитивных В-клеток.

Данные о мутационном статусе генов вариабельного региона иммуноглобулинов немногочисленны и противоречивы, тем не менее, была продемонстрирована и молекулярная гетерогенность опухоли: так, если опухоль поражает преимущественно ненодальные области (экстранодальная и спленомегалическая формы), то она представлена постфолликулярными клетками. Вероятно, с этим связано и более доброкачественное, длительное течение таких случаев. Наиболее частая клиническая форма – генерализованная, представленная зрелыми клетками,

напротив, состоит из префолликулярных, «девственных» В-лимфоцитов, которые характеризуются немутированными IgVH генами. При крупноклеточных морфологических вариантах опухоли, по некоторым данным, клетки опухоли по своему мутационному статусу соответствуют крупным клеткам фолликулярного центра; при анализе генов вариабельного региона определяются идущие соматические мутации.

Иммунофенотип клеток опухоли

Клетки опухоли экспрессируют пан-В клеточные маркеры CD19, CD20 и в меньшей степени CD22 и FMC7, поверхностный иммуноглобулин IgM, реже IgM и IgD, антигены CD5 и CD43 и не экспрессируют антигены CD10 и CD23, не образуют розеток с эритроцитами мыши. В ряде случаев селезеночной и экстранодальной формы ключевой для ЛКМЗ антиген CD5 может от-

существовать, при крупноклеточных вариантах опухоли может выявляться дискордантная экспрессия CD5 и CD43, т.е. один из антигенов является, а другой отсутствует. По данным D.D. Weisenburger и J.O. Armitage, в 60% случаев определяется клональность по λ -легкой цепи иммуноглобулина, в 40% – по κ , чаще определяется поверхностный IgM, реже IgM и IgD. Это не соответствует нашим данным – в выборке больных ГНЦ большинство случаев экспрессирует IgM и IgD, реже выявлялся только IgM, а клональность по легким цепям κ и λ регистрировалась одинаково часто.

Антигены CD23 и CD10 в большинстве случаев отсутствуют, что отличает клетки ЛКМЗ от клеток В-ХЛЛ и фолликулярной лимфомы. Тем не менее, в 10% случаев может экспрессироваться характерный для хронического В-клеточного лимфолейкоза антиген CD23 на значительном числе (>30%) опухолевых клеток, а при крупноклеточных вариантах нередко выявляется CD10.

Активационные антигены CD38, CD25 и CD71 определяются в большинстве случаев. Пролиферативный индекс Ki-67 всегда выше, чем при хроническом лимфолейкозе, и, в зависимости от исследуемой ткани (кровь, костный мозг, лимфатический узел), составляет 2–10%. Иногда даже при мелкоклеточном варианте может выявляться достаточно высокий пролиферативный индекс – 20–30% и более. Это признак неблагоприятного прогноза. При первичном бластоидном варианте или при бластной трансформации пролиферативный индекс может составлять 50–90%, иногда наблюдается аномальная экспрессия иммунологических маркеров – CD8 (антиген Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов) и CD10 [5].

У 50% больных выявляется моноклональная секреция, обычно белка Бенс-Джонса в моче. Секреция М-протеина в сыворотке крови наблюдается не более чем у 10% пациентов. Из других особенностей необходимо отметить повышение уровня поликлонального иммуноглобулина IgA у пациентов с поражением желудочно-кишечного тракта [2, 5].

Цитологическая и гистологическая картина

В большинстве случаев при диагностике заболевания выявляется зрелоклеточная опухоль, в гистологических препаратах крупных трансформированных клеток практически нет. При этом может определяться нодулярный, нодулярно-диффузный или диффузный тип роста. Наиболее частый клеточный тип при ЛКМЗ – клет-

ка, более крупная, чем малый лимфоцит, с ядром неправильной формы (расщепленные, зазубренные ядра) и средних размеров ободком бледной или слабобазофильной цитоплазмы. Хроматин ядра мелкоглыбчатый, в цитологических препаратах-отпечатках обычно встречаются единичные клетки с ровным, «шагреновым», мелкозернистым рисунком.

В то же время в значительном числе случаев клетки опухоли могут соответствовать малым лимфоцитам. У 20% больных уже при первичном обследовании диагностируют *de novo* бластоидный или крупноклеточный вариант болезни. В последнем случае, помимо омоложенного состава клеток с выраженными чертами атипизма, полиморфизма, присутствием элементов с гранулярным хроматином ядер, определяется и особая клиническая картина: массивное поражение лимфатических узлов, в меньшей степени селезенки? и отсутствие вовлечения костного мозга, периферической крови и экстранодальных областей [1, 2].

Клинические формы заболевания, особенности генотипа, иммунофенотипа и морфологии

Генерализованная форма, зрелоклеточный вариант

Клиническая картина складывается из распространенной опухоли, поражающей в равной мере лимфатические узлы, селезенку, костный мозг, периферическую кровь и экстранодальные области (преимущественно слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта) и, в отличие от начала хронического лимфолейкоза, – ранних признаков интоксикации. Тип роста в лимфоузле – нодулярный или нодулярно-диффузный, опухолевые клетки имеют типичную морфологию – они крупнее малых лимфоцитов, с бледной цитоплазмой средних размеров и неправильными контурами ядра – зазубренными, расщепленными, вдавленными. Крупные трансфор-

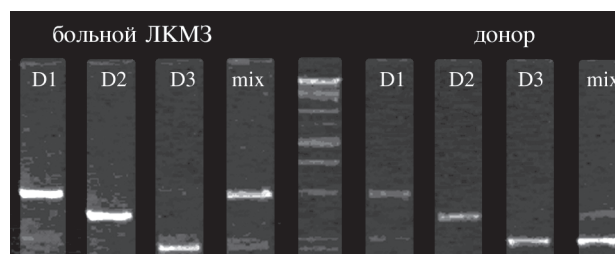


Рис. 134. Экспрессия циклинов группы D (D1, D2 и D3) в лимфоцитах больного ЛКМЗ и донора. У больного ЛКМЗ преобладает циклин D1.

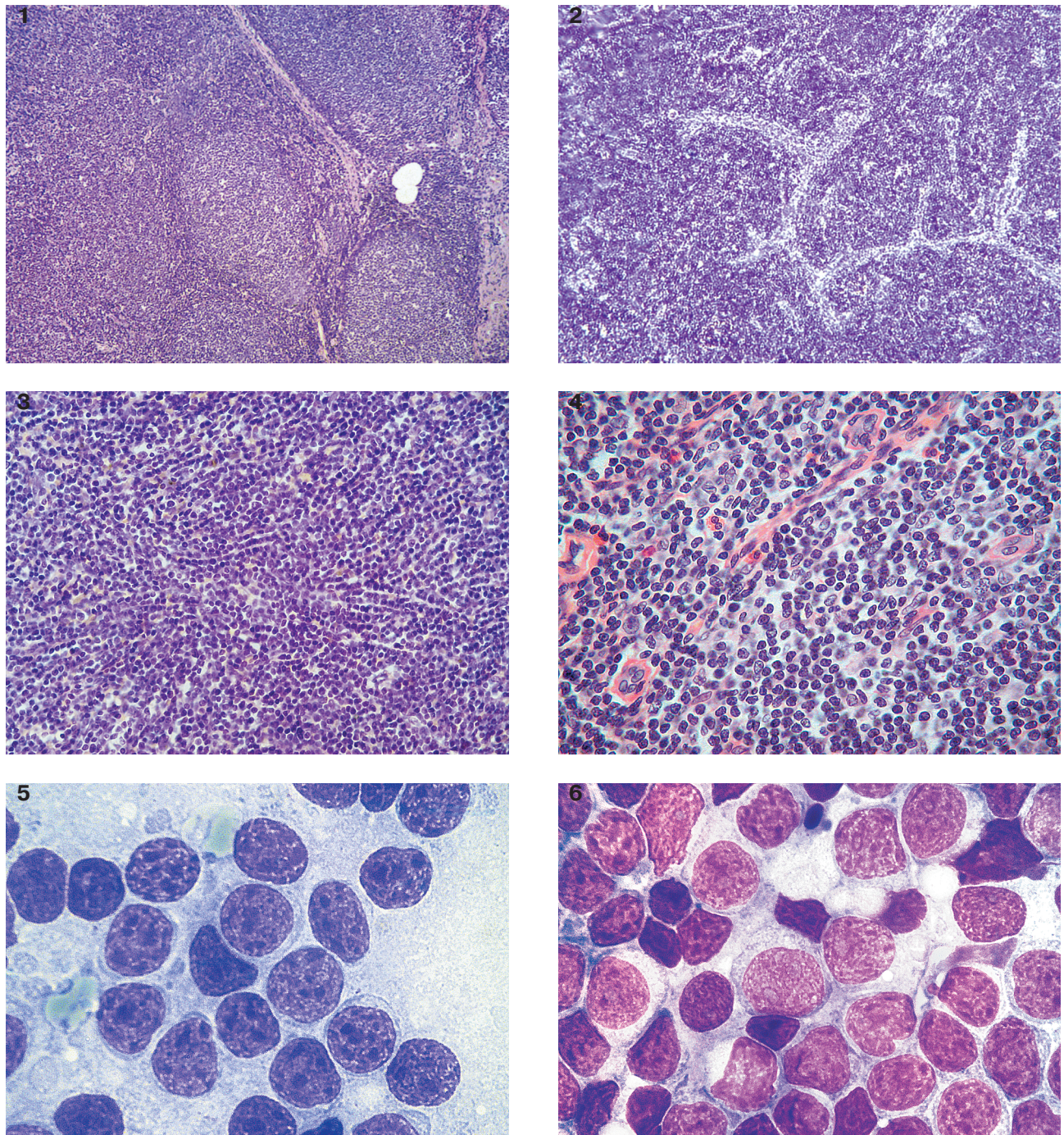


Рис. 135. Гистологические и цитологические препараты лимфатического узла больных со зрелоклеточным вариантом генерализованной формы ЛКМЗ.

1 – элементы нодулярного роста в лимфатическом узле; 2 – преимущественно диффузный тип роста; 3 – опухолевые клетки образуют ряды, аналогичные определяемым в мантийной зоне вторичных фолликулов; 4 – большинство опухолевых клеток имеют неправильную и расщепленную форму ядер; 5 – опухолевые клетки в отпечатках лимфатического узла могут иметь вид типичных малых лимфоцитов; 6 – наряду с мелкими клетками встречаются клетки средних размеров с мелкогранулярным рисунком хроматина. Число таких клеток возрастает при прогрессии заболевания.

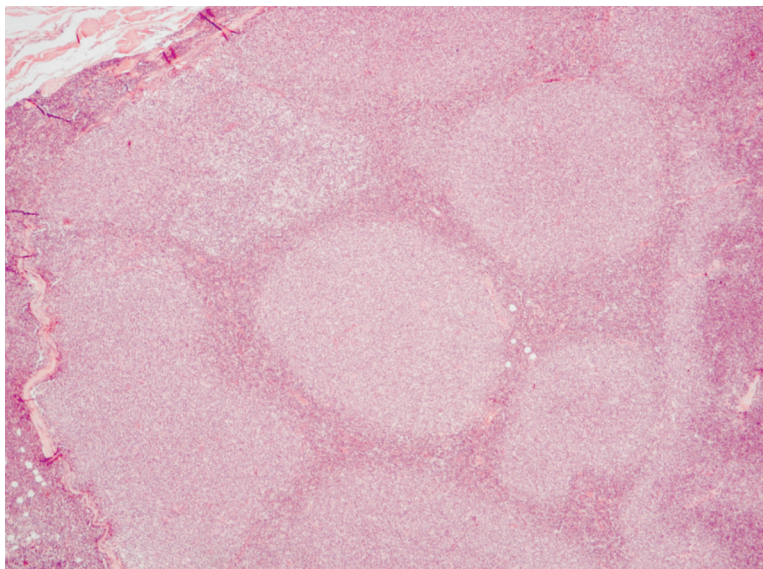


Рис. 136. Нодулярный рост ЛКМЗ в лимфатическом узле. Гематоксилин-эозин (об. x10).

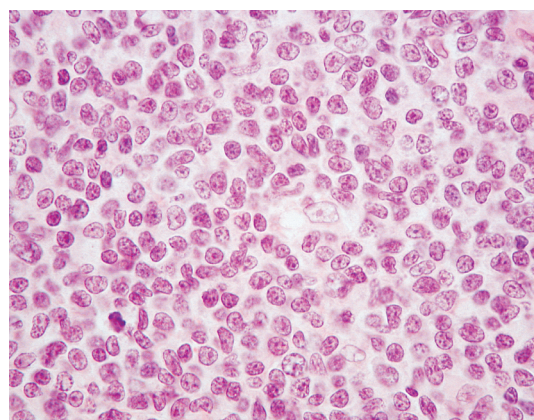
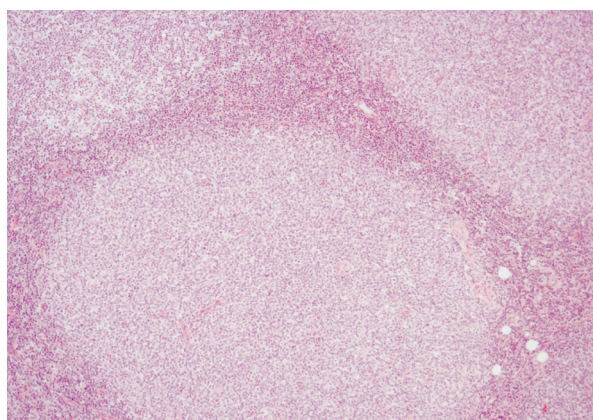


Рис. 137. Тот же препарат на большем увеличении.

Клетки опухоли – среднего размера, с неправильной формой ядер, часть ядер содержит ядрышки. Цитоплазма светло-серая или слабобазофильная. Крупных трансформированных клеток, митозов не определяется.

мированные клетки в гистологических препаратах отсутствуют или немногочисленны, но в отпечатках лимфатического узла имеются всегда. Описанные ранее цитологические особенности клеток лимфомы из клеток мантийной зоны – мелкогранулярный рисунок хроматина и слабо-контурлируемые ядрышки – встречаются именно в более крупных клетках (А.М. Кременецкая, 1998). В костном мозге выявляется преимущественно очаговый или очагово-интерстициальный тип роста, у половины больных с вовлеченным костным мозгом опухолевые клетки определяются и в крови. В случаях с пораженным костным мозгом и циркулирующими опухолевыми клетками практически всегда поражены слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта или миндалины Вальдейерова кольца [6]. В течение болезни такие поражения определены у

67% больных генерализованной зрелоклеточной формой. Особенностью поражения при этой лимфоме является вовлечение подчелюстных лимфоузлов, что очень редко бывает при ХЛЛ.

У половины пациентов в ходе болезни (в среднем через 30 месяцев от момента диагностики) диагностируют бластоидную трансформацию [2].

Лимфоциты зрелоклеточного варианта генерализованной формы характеризуются как иммунологически зрелые (CD20+>CD19+>CD22+, FMC7+; IgM+, IgD-/+, CD5 – и CD43-позитивные, активированные (CD38>CD25>CD71) В-клетки с умеренным уровнем пролиферативной активности (Ki-67<15% – лимфоузел, селезенка). Число клеток с рецепторами к эритроцитам мыши не превышает 15%. Преобладания одного типа легкой цепи нет. Ан-

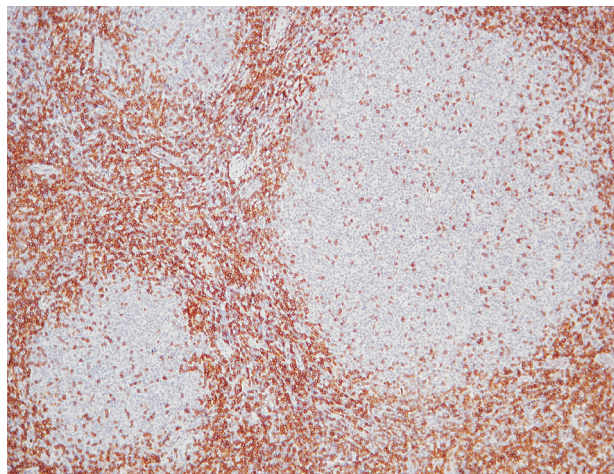


Рис. 138. Иммуногистохимическое исследование лимфоузла. Окраска моноклональными антителами к CD3 (мал. ув.). Нормальные CD3-позитивные Т-клетки в межфолликулярной зоне.

тигены CD23 и CD10 обычно не экспрессируются ни в дебюте болезни, ни при прогрессии или бластоидной трансформации [1, 2].

De novo бластоидным вариантом страдают преимущественно мужчины среднего и пожилого возраста. По распространенности опухолевого поражения он в целом соответствует зрелоклеточному, но клиническое течение этой опухоли – крайне злокачественное: быстро увеличивающаяся, нередко массивная лимфаденопатия и спленомегалия, нарастающее поражение костного мозга и крови. Вовлечение кост-

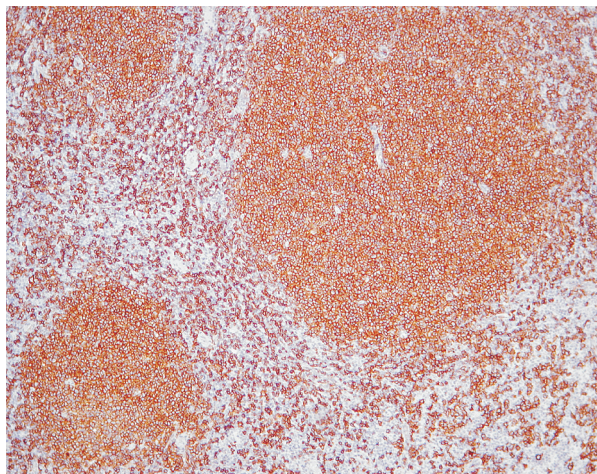


Рис. 139. Иммуногистохимическое исследование лимфоузла. Окраска моноклональными антителами к CD20 (мал. ув.). Клетки опухоли экспрессируют В-клеточный антиген CD20.

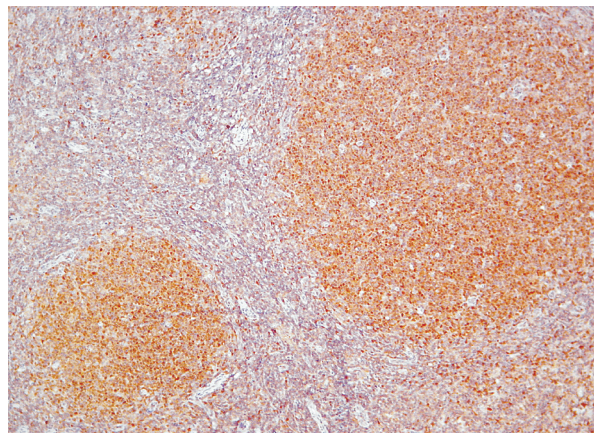


Рис. 140. Иммуногистохимическое исследование лимфоузла.

Окраска моноклональными антителами к циклину D1 (мал. ув.). Ядерная экспрессия циклина D1.

ного мозга, периферической крови и экстранодальных областей выявляется во всех случаях. Тип роста в л/у – диффузный, клетки опухоли – бласты среднего размера, больше напоминающие клетки лимфобластных лейкозов, чем диффузных В-крупноклеточных лимфосарком. Отмечаются обилие митозов и высокий пролиферативный индекс по Ki-67. В то же время значительная часть клеток в костном мозге, крови и экстранодальных очагах может быть зрелой. Фенотип первичного бластоидного варианта генерализованной формы ЛКМ3: CD19+; CD20+; CD22+; FMC7+; k=l; IgM+, IgD+/-; CR1+, CR2+/-; CD5+; CD43+, может наблюдаться

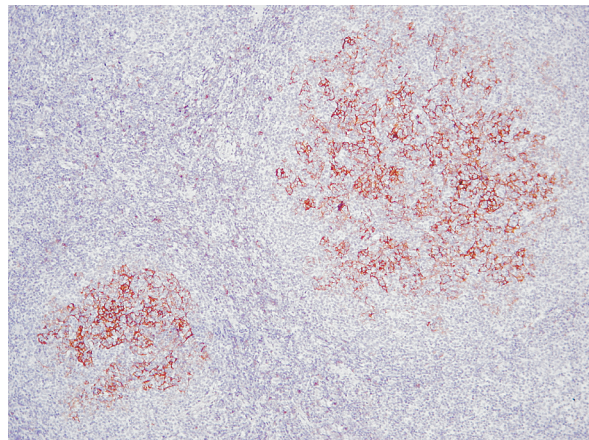


Рис. 141. Иммуногистохимическое исследование лимфоузла.

Окраска моноклональными антителами к CD23 (мал. ув.). Антиген CD23 определяется на фолликулярных дендритных клетках.

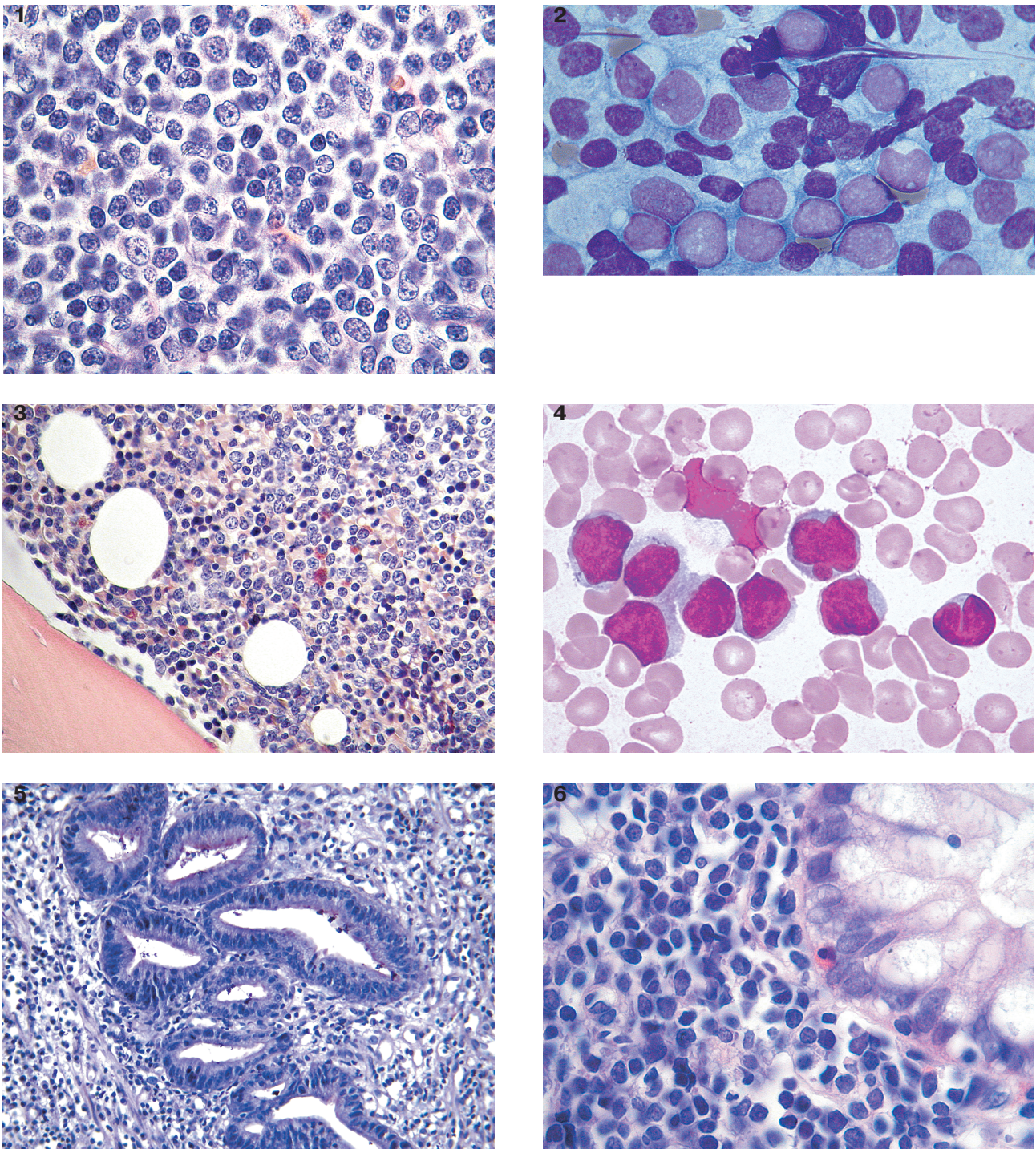


Рисунок 142. Гистологические и цитологические препараты больного de novo бластоидным вариантом лимфомы из клеток мантийной зоны.

1, 2, 3 – Бластные клетки среднего размера в гистологическом препарате лимфоузла, в отпечатках лимфоузла и в трепанобиоптате; 4 – резкий полиморфизм опухолевых клеток в периферической крови; 5, 6 – поражение желудка и кишечника – мелкоклеточное поражение желудка, преимущественно крупноклеточное поражение слепой кишки.

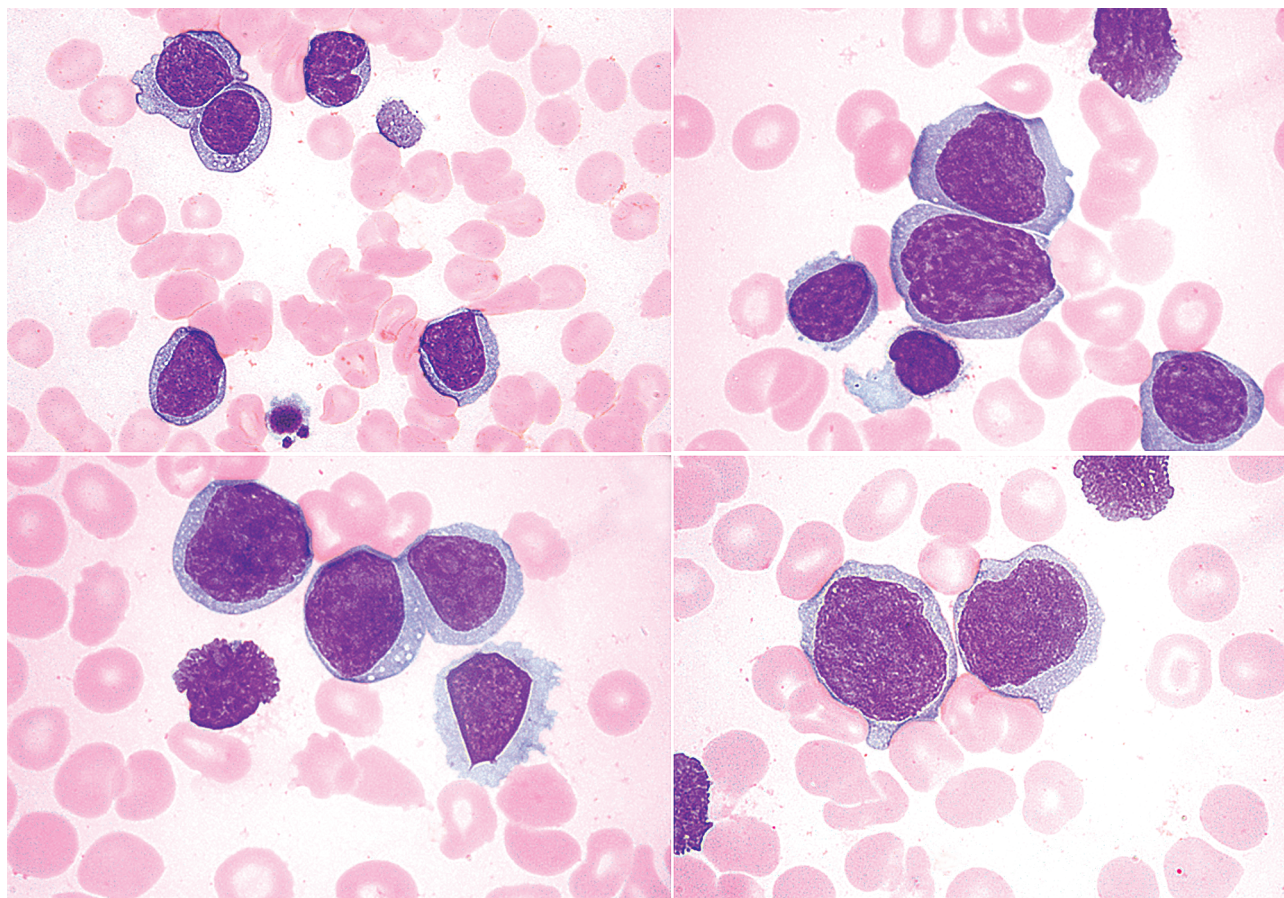


Рис. 143. Полиморфизм опухолевых клеток в периферической крови при бластоидной трансформации селезеночной формы ЛКМЗ.

ся дискордантная экспрессия, CD38+, CD71+; Ki-67 > 20%.

В ряде случаев поражения лимфатических узлов практически нет, в клинической картине доминирует спленомегалия или вовлечение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, конъюнктивы, слезной железы.

Селезеночной формой также чаще болеют мужчины, но половое соотношение не так высоко, как при зрелоклеточной генерализованной форме. Средний возраст на момент диагностики – 56 лет, моложе 50 лет только 20% пациентов. Основные клинические проявления этой формы – массивная спленомегалия, всегда сопровождающаяся поражением костного мозга, периферической крови и в 92% случаев – экстранодальных областей. У половины больных в селезенке выявляется диффузная инфильтрация зрелыми клетками белой и красной пульпы, у остальных пациентов определяется остаточная нодулярность. В отличие от генерализованной зрелоклеточной формы, в гистологических препаратах селезенки всегда определяются

крупные трансформированные клетки, их количество прямо коррелирует со степенью спленомегалии. Поражение костного мозга также обычно очагово-интерстициальное или очаговое, диффузная инфильтрация выявляется только у 25% больных [2].

Своеобразие проявлений «инстинкта дома» клеток селезеночной формы состоит в том, что лейкемизация и рециркуляция обусловлены поражением не столько костного мозга, сколько селезенки: после ее удаления отмечается уменьшение степени инфильтрации костного мозга и снижение уровня лимфатического лейкоцитоза, что отличает эту болезнь от хронического В-клеточного лимфолейкоза и делает похожей на лимфоцитому селезенки.

Специфическое поражение печени всегда подтверждается гистологически, но не сопровождается клиническими и лабораторными признаками печеночной недостаточности.

Экстранодальные поражения при этой форме отличаются тем, что выявляются преимущественно при прогрессии и трансформации за-

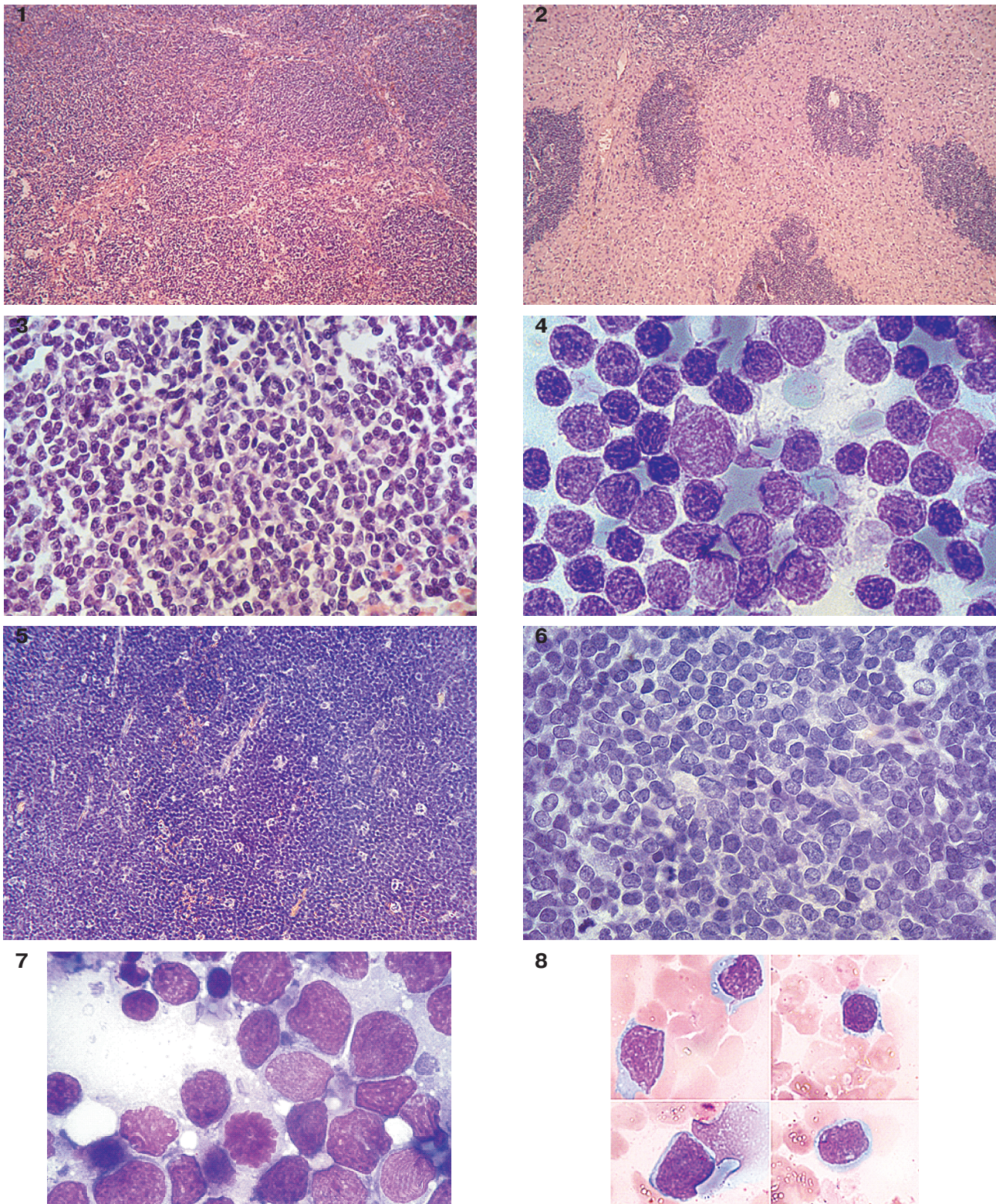


Рис. 144. Гистологическая картина в дебюте заболевания и при бластной трансформации селезеночной формы ЛКМЗ.

1, 2, 3, 4 – гистологические препараты печени и селезенки (об.х10), отпечатки селезенки в дебюте болезни (имм.). Тип поражений – очаговый, мелкоклеточный. Крупные клетки в цитологическом препарате единичные; 5, 6, 7 – гистологические и цитологические препараты лимфоузла при крупноклеточной трансформации. Выраженная макрофагальная реакция, митозы; 8 – опухолевые клетки в спинномозговой жидкости (имм.).

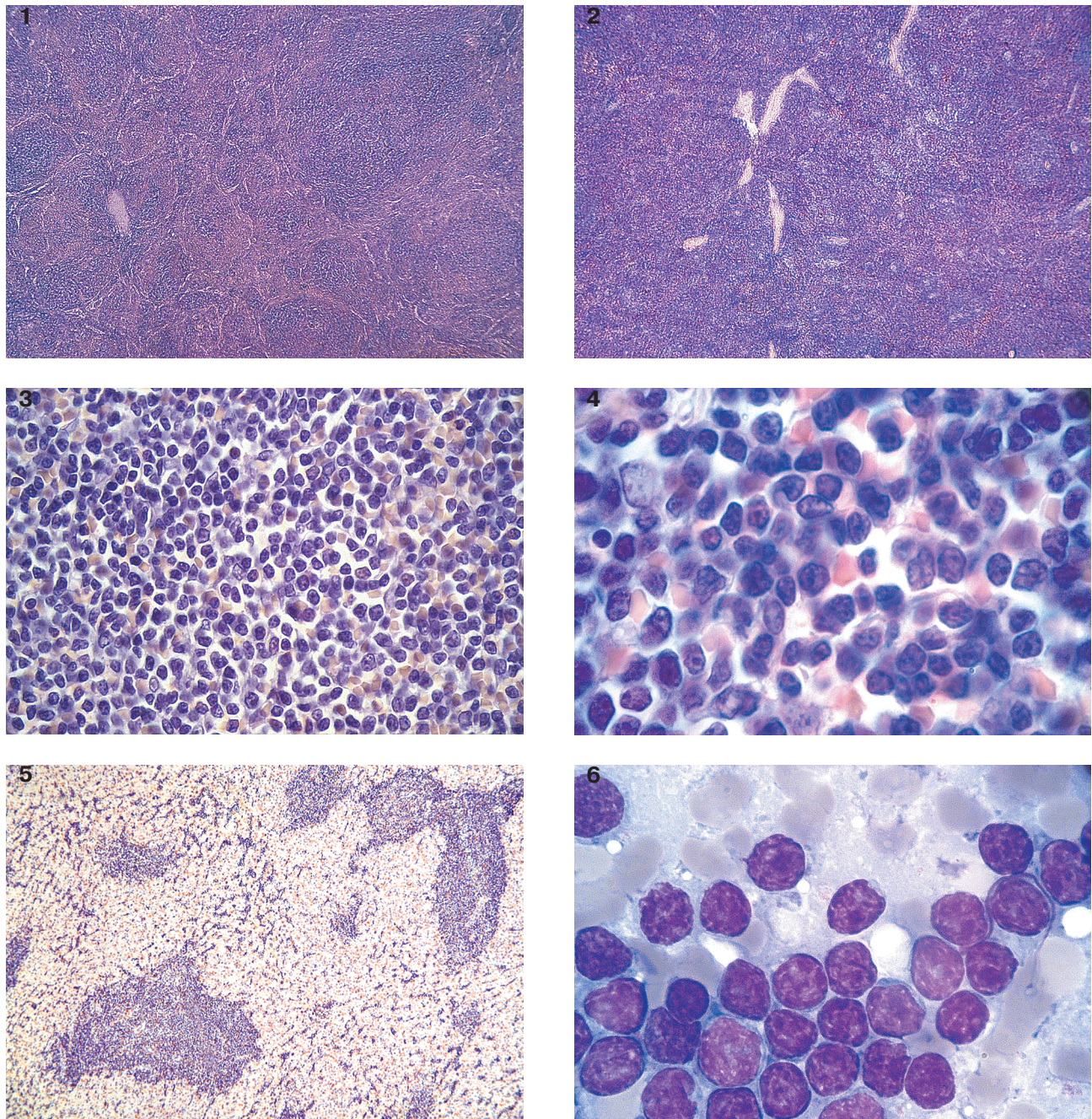


Рис. 145. Гистологические и цитологические особенности поражения селезенки и печени при селезеночной форме ЛКМЗ.

1 – преимущественно нодулярный тип роста в селезенке (мал. ув.); 2 – преимущественно диффузный тип роста в селезенке (мал. ув.); 3, 4 – разрастания опухолевых клеток с неправильной формой ядер, остатками нуклеолы при большем увеличении (бол. ув., имм.); 5 – очаговое и перипортальное поражение печени (мал. ув.); 6 – в отпечатках селезенки опухолевые клетки в большинстве случаев имеют небольшие размеры, примесь крупных клеток не превышает 30% (имм.).

болевания; наиболее часто определяется вовлечение слизистых рото- и носоглотки, придаточных пазух, в меньшей степени – желудочно-кишечного тракта. У 30% больных при трансформации выявляется поражение нервной ткани –

нейролейкемия, опухоли спинномозгового канала и инфильтрация периферических нервов.

Фенотип селезеночной формы более зрелый, чем генерализованной: выше количество CD22-позитивных клеток, отмечается сильная экспрес-

сия двух рецепторов к комплементу (CD35 и CD21), тяжелых цепей μ и δ , легкой цепи (чаще κ). У 30% больных может отмечаться значимая экспрессия антигена CD23, при трансформации нередко выявлялась дискордантная экспрессия CD5 и CD43. Всегда определяются активационные антигены CD38>CD25>CD71. При этой форме у пациентов наиболее часто выявлялась секреция моноклонального протеина (58% случаев).

Частота возникновения саркомной трансформации в этой группе самая высокая и определяется у 75% пациентов в среднем через 30,2 месяца от момента диагностики. Возможно, это связано не с первичной агрессивностью клинического течения, а с большей продолжительностью заболевания. Селезеночная – наиболее благоприятная форма болезни. До появления клинической симптоматики – тяжести в левом подреберье, анемии, тромбоцитопении, легких симптомов интоксикации – проходят годы или заболевание случайно обнаруживается при клиническом обследовании. Две пациентки (одна – после спленэктомии) с селезеночной формой лимфомы из клеток мантийной зоны в настоящее время наблюдаются на сроках 63 и 69 месяцев от момента диагностики, без показаний к лечению [2].

Первичная экстранодальная форма встречается крайне редко, нормальным клеточным аналогом могут быть CD5-позитивные В-клетки с определенным, строго ограниченным эффектом дома, обуславливающим поражение экстранодальной области или органа и длительной неспособностью метастазировать в регионарные лимфатические узлы, костный мозг и селезенку. До момента генерализации опухоли длитель-

ные полные ремиссии может давать лучевая терапия. Так же, как и при селезеночной форме, саркомная трансформация отмечается на поздних сроках болезни. Это единственная форма заболевания, которой женщины болеют чаще мужчин [2].

Нодальная крупноклеточная форма (бластоидная) (рис. 146) также крайне редка. Опухоль характеризуется изолированным массивным поражением лимфоузлов и селезенки, без вовлечения костного мозга и лейкоемизации, что свидетельствует об отсутствии у этих клеток способности к рециркуляции и имплантации в костном мозге даже на поздних сроках болезни. Течение заболевания агрессивно, но ограничено только исходно пораженными группами лимфатических узлов и селезенкой. Экстранодальное поражение было зарегистрировано только у одного пациента во втором рецидиве опухоли. Тип роста в л/у – диффузный или нодулярно-диффузный, с выраженным полиморфизмом опухолевых клеток, обилием митозов и пролиферативным индексом Ki-67 выше 30%, экстранодальные поражения могут быть и мелкоклеточными.

Связь этой формы с клетками мантийной зоны неочевидна, клетки имеют больше сходства с крупными клетками фолликулярного центра, о чем свидетельствует и наличие соматических мутаций генов варибельного региона иммуноглобулинов[2].

Общие принципы лечения и прогноз

Среднее время до прогрессии и общая выживаемость при лимфоме из клеток мантийной зоны являются самыми короткими из всех лимфатических опухолей. До недавнего времени считалось невозможным получать длительные

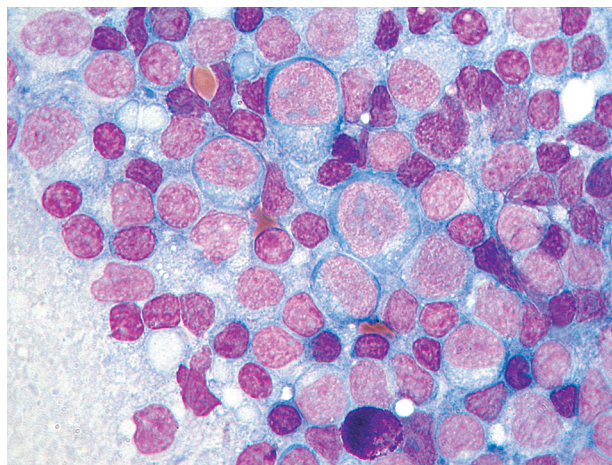
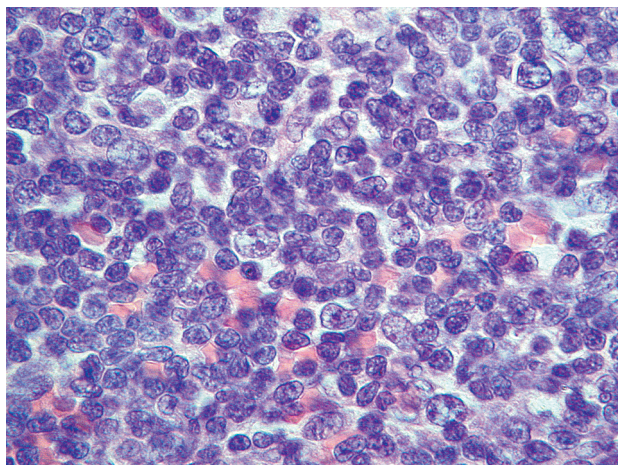


Рисунок 146. Гистологическая (б. ув.) и цитологическая картина (имм.) лимфоузла у больного с нодальной крупноклеточной формой ЛКМЗ.

полные ремиссии. Но применение высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток в первой ремиссии болезни позволило получить значительное увеличение выживаемости, медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута при сроке 7 лет после трансплантации.

Применение курсовой полихимиотерапии по схемам COP и CHOP в стандартных дозах и количестве курсов 6–10 приводит к полным ремиссиям в 30–50% случаев. Однако продолжительность ремиссий составляет в среднем 8–14 мес.

Имеются многочисленные данные, свидетельствующие об эффективности цитарабина и препаратов платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) в комбинированной терапии лимфомы из клеток мантийной зоны: при чередовании курсов CHOP и DHAP, в комбинациях препаратов платины с гемцитабином, флударабином и цитарабином и при последовательной высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых клеток. В то же время, без высокодозной консолидации продолжительность ремиссий невелика [7].

В ряде работ исследовалась эффективность пуриновых аналогов. Применение флударабина в качестве монотерапии приводит к непродолжительным (4–8 мес), преимущественно частичным ремиссиям у 10–33% больных по данным разных исследований. Использование флударабина в схемах, включающих митоксантрон, циклофосфамид и ритуксимаб, эффективно у 50–65% больных, в 20–35% диагностируется полная ремиссия заболевания, медиана выживаемости составляет 8–12 лет.

2-хлордеоксиаденозин в комбинации с митоксантроном приводит к ремиссиям у 58% первичных больных и больных в первом рецидиве. Использование этого препарата, столь эффективного при волосатоклеточном лейкозе, представлялось обоснованным при лимфоме из клеток мантийной зоны, поскольку при обеих опухолях имеется гиперэкспрессия циклина D1.

Альфа-интерферон. Применение α -интерферона в качестве поддерживающей терапии после успешной индукционной полихимиотерапии увеличивает безрецидивную выживаемость в среднем до 28 мес, средняя продолжительность жизни больных составила 42 мес. При этом исследовании α -интерферон применялся в дозе 3–5 млн ед. дважды в неделю в течении 18 мес. Говорить об улучшении показателей общей выживаемости не позволил малый срок наблюдения этих больных.

Терапевтические моноклональные антитела. Монотерапия ритуксимабом малоэффективна, но в комбинации с курсом CHOP ритуксимаб эффективен у 96% больных [8].

Добавление ритуксимаба к курсу FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон) также высокоэффективно.

Высокодозная терапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Уже в конце 1990-х годов были продемонстрированы обнадеживающие результаты такой терапии [7]. В то же время А. Freedman сообщил о том, что высокодозная терапия не приводит к излечению, и опухоль рецидивирует у 68% больных, в среднем через 21 мес [9].

Аллогенная трансплантация. На сегодня единственной потенциально излечивающей терапией при лимфоме из клеток мантийной зоны является аллогенная трансплантация. В нескольких исследованиях были достигнуты длительные полные ремиссии у рецидивных и рефрактерных больных. Факт достижения отсроченных молекулярных ремиссий после трансплантации свидетельствует об индуцировании реакции «трансплантат против лимфомы». В то же время с таким лечением связан высокий риск тяжелых инфекционных осложнений, токсичности, обусловленной вторичной болезнью, и летальности.

Терапия отдельных клинических форм

Генерализованная форма, зрелоклеточный вариант. В индукции ремиссии используются апробированные при ЛКМЗ эффективные режимы химиотерапии – R-CHOP/R-DHAP, R-EPOCH/R-DHAP, R-HyperCVAD/R-HMA. При частичном ответе после этих курсов получить полную ремиссию можно, используя схему Dexamethasone [10].

У пациентов старше 60 лет с отягощенным анамнезом проводят курсы, включающие аналоги пуринов, терапевтические моноклональные антитела и алкилирующие препараты – курс R-FC. Основной упор в этой возрастной группе делается на возможность получения максимально полной ремиссии и ее последующем поддержании, желательно нехимиотерапевтическими методами. В качестве препаратов для поддерживающей терапии могут быть использованы ритуксимаб, α -интерферон, полностью трансретиноевая кислота и комбинации перечисленных.

При рецидивах опухоли и невозможности по тем или иным причинам проводить аллогенную трансплантацию используются схемы, включающие аналоги пуринов, некардиотоксичные антрациклиновые антибиотики, алкилирующие агенты и ритуксимаб.

De novo бластоидный и нодальный крупноклеточный варианты. Молодым пациентам должна проводиться трансплантация аутологичных стволовых клеток. В тех случаях, когда высокодозная терапия и аутотрансплантация невыполнимы, допускается одновременное проведение химиотерапии и лучевой терапии на крупные опухолевые очаги, укорочение перерывов между курсами до 14–21 дня. Это подразумевает обязательное применение колониестимулирующих факторов (ГМ-КСФ, Г-КСФ, эритропоэтин) [7].

Селезеночная форма. Селезеночная и первичная экстра nodальная формы – это лимфомы низкой степени злокачественности, медиана общей выживаемости, по данным ГНЦ, составляет 95 мес. Поэтому одним из методов ведения таких больных является выжидательное наблюдение.

Показаниями к началу лечения в таких случаях являются наличие симптомов интоксикации, массивная спленомегалия, разрывы или инфаркты селезенки, наличие экстра nodальных поражений (за исключением костного мозга и периферической крови).

Основным методом лечения при этой форме является спленэктомия, позволяющая получить хорошие частичные ремиссии продолжительностью около года. У ряда пациентов, обычно у женщин пожилого возраста, стабилизация заболевания может длиться несколько лет и не требовать химиотерапевтического лечения.

Обратная ситуация может наблюдаться у молодых мужчин – показания к лекарственному лечению появляются быстро и возможно прогнозируемое развитие заболевания в виде нейтролейкемии, поражения спинного мозга, бластной трансформации опухоли. Помимо этого, ожидаемая 8-летняя продолжительность жизни

для пациента 30–40 лет безусловно недостаточна, таким больным необходимы интенсивная иммунохимиотерапия и, по возможности, трансплантация стволовых клеток.

Первичный экстра nodальный вариант. Первичная экстра nodальная форма лимфомы из клеток мантийной зоны также может быть отнесена к лимфомам низкой степени злокачественности, медиана общей выживаемости больных с этой формой составляет 101 мес от момента диагностики.

По данным ГНЦ, в пределах первичного экстра nodального варианта ЛКМЗ существует две наиболее частых клинических ситуации: множественный лимфоматозный полипоз желудочно-кишечного тракта с минимальной лимфаденопатией и нередко очаговым поражением костного мозга и поражением орбиты (обычно веки и конъюнктивы). В первом случае единственным методом лечения является полихимиотерапия при наличии показаний – симптомов интоксикации, массивного поражения кишечника и связанных с ним осложнений (кровотечений, перфорации, кишечной непроходимости и т.п.)

При наличии изолированного поражения орбиты хороший и достаточно продолжительный эффект может давать лучевая терапия, проводить которую можно только при условии досконального обследования и исключения поражения других, в первую очередь экстра nodальных, областей. Трепанобиопсия должна быть билатеральной, аспират костного мозга направляется для иммунофенотипирования на проточном цитофлюориметре и исследования В-клеточной клональности методом фрагментного анализа.

При диссеминированном характере опухоли и наличии показаний к терапии лечение должно проводиться по протоколу генерализованной зрелоклеточной формы болезни.