

ПЕРВИЧНАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОСАРКОМА

Синонимы: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома со склерозом; первичная В-клеточная лимфома тимуса.

Первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома (ПМВЛС) – лимфатическая опухоль с первичным поражением тимуса и лимфатических узлов средостения.

История

ПМВЛС в ранних работах рассматривалась в рамках гематосарком. Практически все принятые ранее и не утратившие актуальность до настоящего времени классификации были основаны исключительно на морфологических признаках опухоли. В классификации Н. Rappaport [1] медиастинальная лимфосаркома представлена как «гистиоцитарная» лимфома; в Кильской классификации – рассматривается в пределах полиморфной центрабластомы [2]; в классификациях, предложенных Lukes – Collins, Lennert, Пробатовой Н.А., ВОЗ, рабочей [3, 4] – нодулярного и диффузного гистологического типа опухоли. Ни в одной из перечисленных классификаций не учитывается органное происхождение опухоли. И только в 1985 г. в классификации А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант [5] впервые указывается определяющее прогностическое значение первичной локализации опухоли. Авторы выделяют отдельно лимфосаркому тимуса. Однако, в эту группу часто включались и лимфобластные лимфосаркомы. Разработанная в течение последних десятилетий и нашедшая применение в клинической практике методика иммунофенотипирования позволила в 1980 г. А.К. Lichtenstein с соавт. и J.B. Miller с соавт. [6] описать особую В-клеточную опухоль средостения с характерной патоморфологической картиной. В последующем эта группа В-клеточных опухолей была выделена в нозологическую форму, а в 1994 г. включена как первичная медиастинальная В-клеточная лимфома в REAL (Revised European-American Lymphoma), затем в классификацию ВОЗ [7, 8] и классификации отечественных авторов [9].

Эпидемиология

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфосаркома составляет 9–12% среди лимфатических опухолей и 15–26% среди первичных опухолей средостения. Этой болезнью болеют преимущественно лица женского пола и молодого возраста (средний возраст 30 лет).

Патогенез

Природа ПМВЛС недостаточно ясна, хотя существует версия, что родоначальником опухолевых клеток служит нециркулирующая популяция В-клеток мозгового слоя тимуса [10, 11], содержащих мутированный IgVH сиквенс [12].

Клинические особенности заболевания.

Чаще первыми симптомами заболевания бывают одышка, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, охриплость голоса. Кроме того, может иметь место клиника синдрома сдавления верхней полой вены: отеки на лице, шее, расширение подкожных вен на передней грудной стенке; в редких случаях наблюдаются кратковременные потери сознания, кровохарканье, симптомы опухолевой интоксикации.

Опухолевое образование располагается в проекции тимуса – передневерхнем средостении, и в большинстве случаев в момент диагностики размеры его бывают больше 10 см в диаметре. Опухоль сдавливает или прорастает в соседние органы грудной клетки, медиастинальные структуры (крупные сосуды, трахея, бронхи, нервы) и долго не дает отдаленных метастазов. У многих больных уже при первом обращении обнаруживается прорастание опухоли в легкие, плевру, перикард, миокард. Больше чем у трети больных наблюдается поражение подключичных, шейных, реже подмышечных лимфатических узлов. В редких случаях может быть вовлечена щитовидная железа. В запущенных стадиях выявляется прорастание опухоли в мягкие ткани грудной клетки, костальную плевру, диафрагму, поддиафрагмальную клетчатку, надпочечники. На рентгенограмме выявляется расширение тени средостения (рис. 188).

При дебюте заболевания поражения печени, почек, желудка, поджелудочной железы, яичников, нервной системы, костного мозга не наблюдается.

Морфология

Морфологическим субстратом ПМВЛС являются опухолевые лимфоидные клетки гигантских, крупных и мелких размеров. Наряду с опухолевыми клетками, встречаются лимфоциты, пролимфоциты, эозинофилы, единичные макрофаги. В 5–25% случаев обнаруживаются тельца Гассала.

Для ПМВЛС характерна крупноклеточная пролиферация, представленная преимущественно клетками с размером ядра в 2–3 раза больше размера ядра малого лимфоцита (рис. 189). Нередко обнаруживаются двоядерные и много-

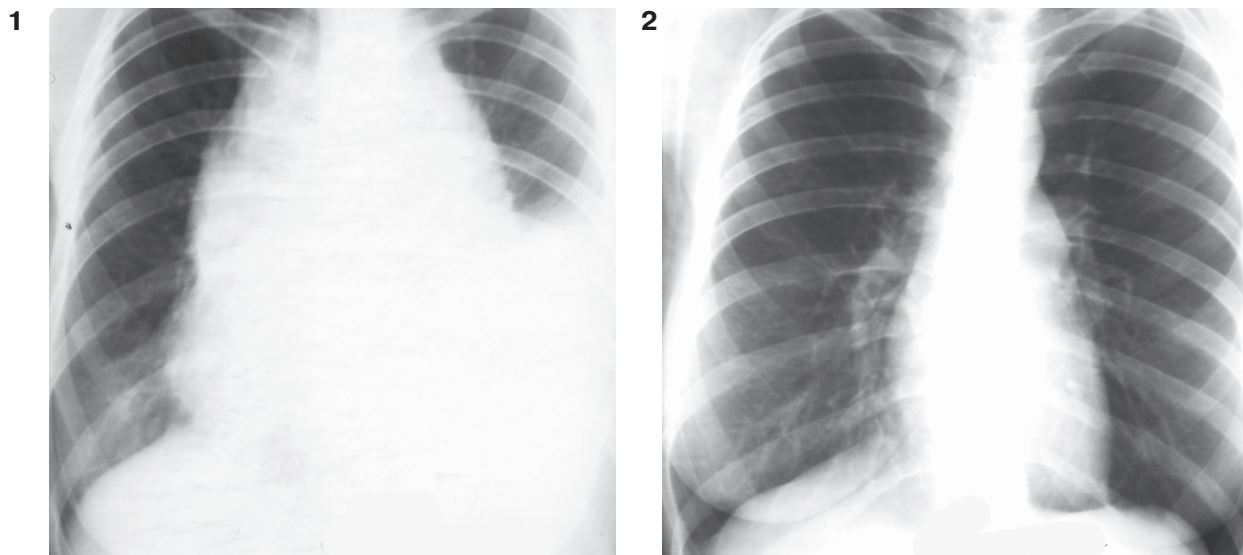


Рис. 188. Рентгенограмма больной первичной медиастинальной В-клеточной лимфосаркомой. 1 – опухолевое образование средостения; 2 – после химиотерапии (CHOD, ESHAP) достигнута полная редукция опухоли в средостении.

ядерные клетки. Часто отмечается диффузный или нодулярный склероз (рис. 189, 190). Иногда выявляются небольшие очаги некроза. В отпечатках из биоптатов – клетки больших размеров имеют широкую, базофильную цитоплазму; ядра неправильной, полигональной формы с волокнистой структурой хроматина; ядрышки имеют четко очерченный контур, разной величины, число их варьирует от 1 до 3–4 (рис. 191–192).

Может иметь место и значительное содержание гигантских клеток с ядрами в 3–4 раза больше ядра малого лимфоцита. В этих случаях склероз умеренно выражен, часто выявляются делящиеся клетки. В отпечатках клетки гигантских размеров имеют широкую, часто вакуолизированную цитоплазму; ядра – полигональную, уродливую, нередко многодольчатую и многолопастную форму; ядерный хроматин имеет тонковолокнистую структуру. В одном ядре определяется от 2 до 5–6 ядрышек разных размеров с неровными и нечеткими контурами.

Иногда лимфоидная пролиферация представлена клетками преимущественно средних размеров, типа пролимфоцитов. В этих случаях могут встречаться единичные двуядерные клетки. Склероз обычно умеренно выраженный. Очагов некроза нет. В отпечатках обнаруживаются клетки средних и малых размеров. Цитоплазма в этих клетках почти не выявляется или определяется в виде узкого ободка; ядра бывают овальной, округлой формы, содержат мелкие ядрыш-

ки, от 1 до 4 с нечетко очерченными контурами. Ядерный хроматин имеет компактную структуру.

Иммуногистохимические признаки

Опухолевые лимфоидные клетки позитивны по CD20 (рис. 193), CD79a, CD19, CD23 и негативны по CD21, CD22, κ и λ антигенам. Не отмечается экспрессия ранних маркеров CD10 и TdT. Фенотип В-клеток (CD19+ и CD21-) при ПМВЛС, соответствует фенотипу В-клеток мозгового слоя тимуса, которые располагаются вокруг телец Гассалья и около «астероидных» клеток [10].

Умеренное число – до 30% лимфоидных опухолевых клеток – обладает пролиферативной активностью по PCNA, в единичных случаях незначительное количество клеток экспрессируют CD30 [13].

Экспрессии поверхностного и цитоплазматического иммуноглобулина отсутствуют. Может быть клональная перестройка тяжелых цепей иммуноглобулина.

Цитогенетические нарушения

Наиболее частым признаком является делеция 9p хромосомы. В небольшом проценте случаев определяется делеция 12q31и короткого плеча 2 хромосомы [10, 11].

Молекулярные нарушения

Специфичным молекулярным признаком служит повышенная экспрессия *mal* гена [14], который локализован в длинном плече 2-й хромосомы и кодирует мембранный протеин. В небольшом проценте случаев выявляется мутация

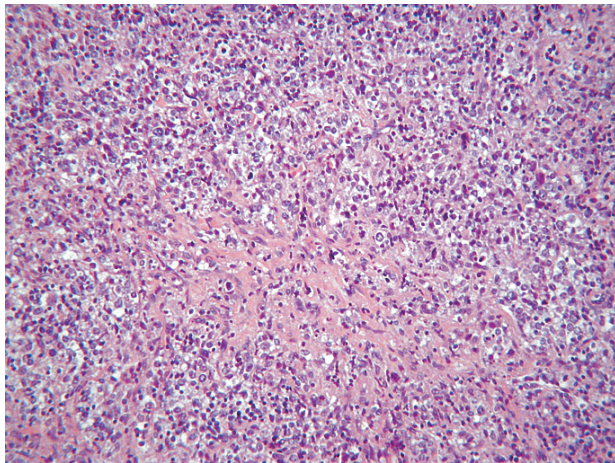


Рис. 189. Первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома. Гистологический срез биоптата средостения (мал. ув.). Диффузный рост опухолевых клеток. В центре зона склероза.

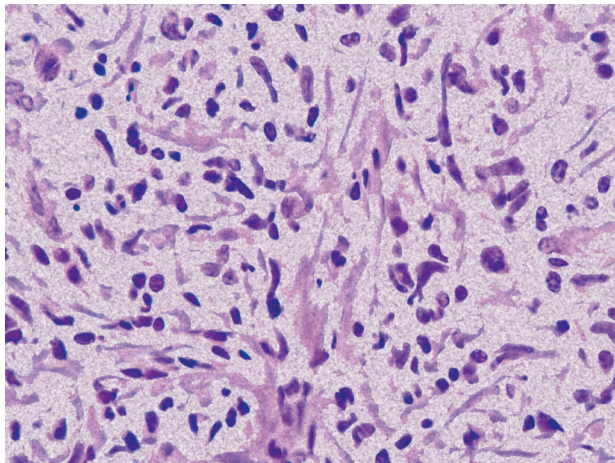


Рис. 191. Первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома. Отпечаток биоптата средостения (имм.). Субстрат опухоли представлен лимфосаркомными клетками с бластным и волокнистым хроматином. В большинстве лимфосаркомных клеток ядрышки одиночные, крупные.

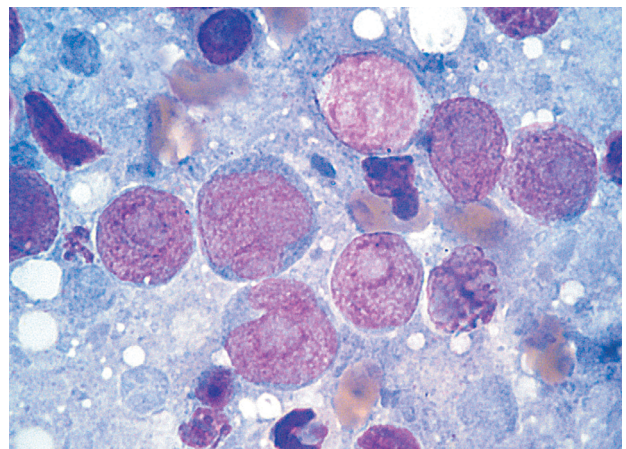
с-тус онкогена или его реарранжировка; мутация p53; амплификация rel фотоонкогена [15]. Не выявлена мутация Bcl-1, Bcl-2, Bcl-6, ras-генов.

Лечение

Терапия ПМВЛС СНОР и СНОР-подобными программами неэффективна [2, 3]. Результаты лечения программами ProMACE–CytaBOM или MACOP–B с последующим облучением разногласны: полный положительный ответ достигается по данным разных публикаций от 10 до 80% случаев, [16, 17].

Комбинированная химиотерапия по программе первой (CHOD) и второй генерации (ESHAP и/или Dexa-BEAM) с последующим оперативным удалением остаточной опухоли средостения и лучевой терапией является высокоэффективной, позволяет достичь почти в 90% случа-

Рис. 190. Первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома. Гистологический срез биоптата средостения (б. ув.). Субстрат опухоли – светлые лимфоидные клетки средних и крупных размеров, расположенные среди волокон коллагена.



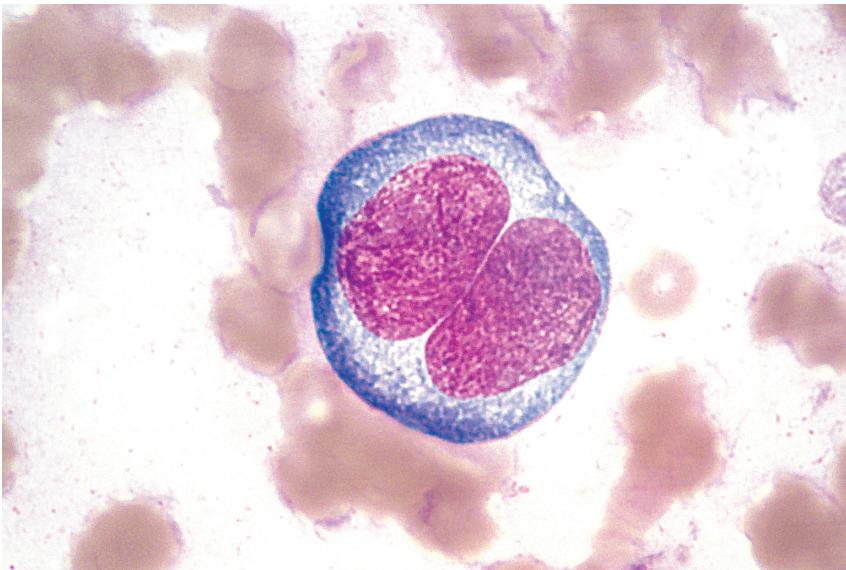
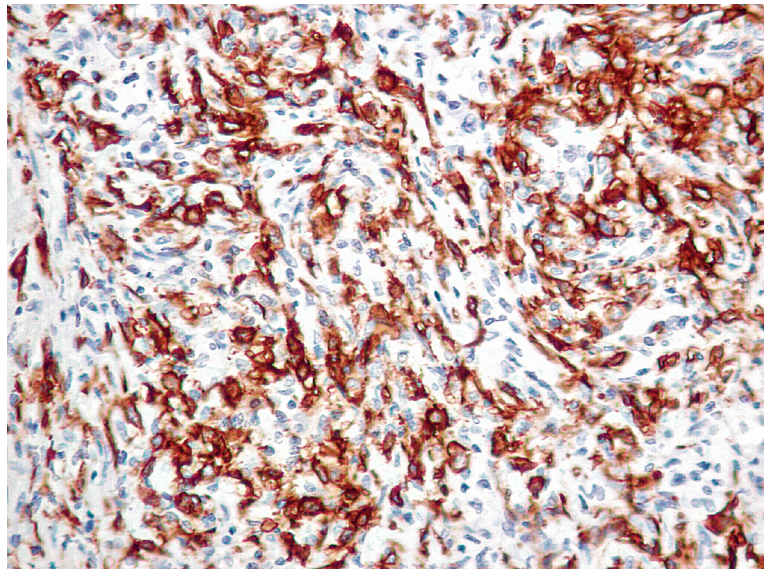


Рис. 192. Первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома. Тот же препарат (имм.)

Одиночная двоядерная лимфосаркомная клетка с волокнистым хроматином и мелкими ядрышками.

Рис. 193. Первичная медиастинальная В-клеточная лимфосаркома. Иммуногистохимический препарат (б. ув.). Положительная окраска опухолевых клеток моноклональными антителами к CD20.



ях полной ремиссии, увеличить 5-летнюю общую и бессобытийную выживаемость до 88 и 85% соответственно [18]. Оперативное удаление остаточной опухоли средостения целесообразнее применять при стабилизации ее размеров. Лучевую терапию при ПМВЛС следует проводить с целью консолидации полной ремиссии, а применение ее при частичной ремиссии и прогрессии заболевания неэффективно.

Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией стволовых клеток увеличивает безрецидивную выживаемость. Однако опыт

применения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток при ПМВЛС невелик.

Факторы риска

Известно, что выживаемость больных значительно сокращается при непрограммной химиотерапии с использованием препаратов в редуцированных дозах, а также при применении лучевой терапии на первых этапах лечения. Прогностическое значение размеров опухоли средостения, наличие поражения перикарда, высокого уровня ЛДГ и возраста остаются спорными.

ЛИМФОМА БЕРКИТТА И БЕРКИТТОПОДОБНЫЕ ЛИМФОМЫ

Лимфома Беркитта (ЛБ) – гетерогенная группа, преимущественно экстранодальных, агрессивных В-клеточных лимфосарком, характеризующаяся высокой пролиферативной активностью, приближающейся к 100% и общим цитогенетическим маркером – перестройкой гена *c-myc*, транслокацией $t(8;14)(q24;q32)$ или ее вариантами $t(2;8)(p12;q24)$ или $t(8;22)(q24;q11)$, но различающаяся по клиническим проявлениям и морфологической картине.

Историческая справка

Первое упоминание об опухоли лицевого скелета у темнокожих детей аборигенов из Уганды относится к 1897 г. В качестве самостоятельной нозологической формы впервые была описана и выделена английским хирургом путешественником и фотографом Денисом Беркиттом в 1958 г. В классификации Раппопорта в 1966 г. ЛБ была выделена как недифференцированная, типа Беркитта, в Рабочей формулировке в 1982 г. – злокачественная лимфома из мелких клеток с нерасщепленными ядрами, типа Беркитта, в REAL-классификации 1994 г. с дополнениями в 1997 г. в ВОЗ-классификации – лимфома Беркитта в состав которой в 1997 г. были включены L3 вариант острого лейкоза и беркиттоподобная лимфома.

Клинически выделяют 3 варианта ЛБ: эндемический, спорадический и на фоне выраженного иммунодефицита (ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) – инфекцией, реже, развивающийся после трансплантации органов).

Эпидемиология

Эндемический вариант ЛБ характерен для темнокожих детей аборигенов экваториальной Африки и мигрантов из Африки в Новую Гвинею. Лимфома Беркитта составляет 40–60% всех новообразований у детей. Пик заболеваемости приходится на 4–8 лет, со значительным преобладанием мальчиков над девочками (2,5–3 : 1). Приблизительно 95–100% эндемической лимфомы Беркитта ассоциированы с вирусом Эпштейна-Барр. Малярия выявляется у большинства больных лимфомой Беркитта, что позволяет предположить участие *Plasmodium falciparum* в патогенезе лимфомы в качестве кофактора [1].

Спорадический вариант лимфомы Беркитта – типичная морфологически, иммунофенотипически, цитогенетически лимфома Беркитта, выявляемая в неэндемичной зоне и имеющая ха-

рактерные клинические особенности. У детей лимфома Беркитта составляет 30–50% от всех лимфом, соотношение мальчиков–девочек 2,5:1, средний возраст 10–12 лет. В отличие от эндемического варианта, только 30% спорадической лимфомы Беркитта ассоциированы с вирусом Эпштейна-Барр [2].

Вариант, ассоциированный с иммунодефицитом, встречается в 35–40% случаев всех лимфом у ВИЧ-инфицированных. Возрастная медиана составляет 35–40 лет. ВИЧ-ассоциированной лимфомой Беркитта болеют мужчины (до 90%). Реже лимфома Беркитта, ассоциированная с иммунодефицитом, встречается у пациентов после трансплантации органов: почек, печени, сердца, легких.

Патогенез

Перестройки гена *c-myc* выявляются в 100% случаев лимфомы Беркитта и являются одним из главных диагностических критериев данного заболевания. В 80% случаев встречается транслокация $t(8;14)(q24;q32)$ – перестройка локусов гена *c-myc*(8q24) и тяжелых цепей иммуноглобулина Ig(14q32). Значительно реже встречаются перестройки *c-myc* с локусами легких цепей иммуноглобулинов – вариантные транслокации. В 15% случаев выявляется транслокация $t(8;22)(q34;q11)$ – перестройка с локусом λ -цепи иммуноглобулинов и в 5% – транслокация $t(2;8)(p11;q24)$ – перестройка с локусом κ -цепи иммуноглобулинов.

При цитогенетической идентичности на молекулярном уровне структура транслокаций с участием *c-myc* гетерогенна. При эндемической лимфоме Беркитта в транслокации, как правило, участвует JH-область гена IgH (хромосома 14) или изредка область VH. При спорадической лимфоме Беркитта точка разрыва в гене IgH располагается в области S (switch region), лежащей рядом с C-участком. Разрывы на хромосоме 8 могут происходить при этом как на значительном расстоянии от *c-myc* в 5'-фланкирующей области гена (при эндемическом варианте), так и в самом гене (в первом экзоне или первом интроне) или в 5'-фланкирующем участке, непосредственно соседствующем с геном при спорадическом варианте.

Точки разрыва в гене *c-myc* при $t(8;14)(q24;q32)$ и более редких $t(8;22)(q34;q11)$ и $t(2;8)(p11;q24)$ отличаются. При $t(2;8)(p11;q24)$ разрывы происходят в кластере, получившем название pvt-1. Этот кластер расположен на рас-

стоянии не менее 45 кб от 3'-конца гена с-тус, а при t(8;22)(q34;q11) разрывы осуществляются еще дальше, за область pvt-1 [3].

Клиника

При эндемическом варианте наиболее часто опухолью поражаются кости лицевого скелета – верхняя и нижняя челюсти, орбита, а также мягкие ткани лица (рис. 194). У большинства больных с поражением челюстей опухоль развивается в области альвеолярного отростка верхней челюсти, приводя постепенно к расширению альвеолы и потере зубов, вначале молярных и премолярных, а затем и других. Чаще поражается верхняя челюсть. При поражении челюстей среди ранних рентгенологических находок отмечают костные образования ложно развивающихся зубов. В дальнейшем, при рентгенографии выявляются смещения зубов и множественные участки разрежения в этой области, при этом используется термин «анархия зубов». Типичными рентгенологическими проявлениями являются нарушения костной трабекулярной структуры, появление очагов остеолитической деструкции, множественные дефекты надкостницы [4].

Другими часто вовлекаемыми органами являются яичники, яички, щитовидная железа, слюнные железы, почки, молочные железы и центральная нервная система (ЦНС). У детей поражение лицевого скелета наблюдается в 65–80% случаев (в основном представленное опухолями челюстей, реже рото- и носоглотки, придаточных пазух носа), органов брюшной полости – в 40–55%, сочетанное вовлечение – в 13,8%.

Вовлечение костного мозга у детей наблюдается редко, у 8–10 % больных [5, 16], у взрослых – значительно чаще, в 25% случаев [1]. Поражение ЦНС в дебюте заболевания выявляется у 30–34% детей [2]. В большинстве случаев вовлечение мозговых оболочек и черепно-мозговых нервов определяется у больных с поражением лицевого скелета. Для эЛБ характерно частое поражение спинного мозга, выявляющееся у 15% детей.

Для спорадического варианта лимфомы Беркитта характерно поражение: тонкой (чаще ее терминального отдела) и толстой кишки, брыжейки, желудка, брюшины и забрюшинного пространства, печени, почек, наличие специфического асцита, плеврита (рис. 195, 196). Типично вовлечение центральной нервной системы, яичников, яичек, лимфоузлов (абдоминальных и забрюшинных), гораздо реже периферических



Рис. 194. Эндемический вариант лимфомы Беркитта (снимок взят из ВОЗ-классификации).

[5]. Специфическое поражение костного мозга диагностируется у 20–30% больных, нейтролейкемия – в 20–25% случаев [5].

Нередко заболевание осложняется развитием кишечной непроходимости, как за счет опухолевого поражения кишки, так и за счет сдавления извне, желудочно-кишечного кровотечения на фоне специфической инфильтрации желудка и/или кишечника, перфорацией кишки с развитием перитонита, механической желтухой вследствие компрессии опухолевым конгломератом желчевыводящих путей. В редких случаях может выявляться поражение лицевого скелета (рис. 197).

Для варианта, ассоциированного с иммунодефицитом, как при ВИЧ-инфекции, так и после трансплантации органов характерны генерализованная лимфаденопатия (рис. 198), спленомегалия, частое поражение костного мозга (30–38%), наличие В-симптомов [5]. Нейтролейкемия диагностируется у 13–17% больных [5]. На момент выявления лимфомы Беркитта асимптоматическая ВИЧ-инфекция (без снижения количества CD4-позитивных лимфоцитов) наблюдается более чем у половины больных (у 52%), сниженный уровень CD4-лимфоцитов – у 26% пациентов и манифестный синдром приобретенного иммунодефицита в 22% случаев [5].



Рис. 195. Внешний вид больного спорадическим вариантом лимфомы Беркитта – увеличение живота за счет массивной опухоли брюшной полости

Рис. 196. Компьютерная томограмма брюшной полости больного лимфомой Беркитта: «симптом круглого живота» – массивная опухоль кишечника деформирует брюшную полость.



Рис. 197. Внешний вид больного со спорадическим вариантом лимфомы Беркитта с поражением нижней челюсти.

Диагностика. Морфология

Морфологически выделяют два варианта лимфомы Беркитта: классический и атипичный или Беркиттоподобная лимфома [5].

При классическом варианте в гистологическом препарате выявляется диффузный рост монотипных мелких клеток одинакового размера и формы, с круглым или овальным ядром, по размеру превышающим ядро малого лимфоцита. В ядре множественные базофильные нуклеолы (2–5) (рис. 199–201). Характерны многочисленные митозы.

Картина «звездного неба» (starry sky), обусловленная присутствием большого числа макрофагов, типична для лимфомы Беркитта, но не патогномонична и может наблюдаться при других лимфомах (рис. 202–205).

В цитологическом препарате выявляется монотипный клеточный состав: клетки мелкие, по размеру сопоставимы с лимфоцитом, с нежной структурой хроматина (бластной). Цитоплазма узкая, интенсивно базофильная с различным количеством вакуолей, располагающихся, как правило, в одной области цитоплазмы (рис. 206). Характерно присутствие большого количества макрофагов с пикнотическими клетками внутри. Множество митозов (один и более в каждом поле зрения).

Аналогичные клетки могут выявляться в асцитической, плевральной жидкостях, костном мозге, периферической крови (рис. 207–209).

Однако характерная для лимфомы Беркитта цитологическая картина может иметь место и при других лимфомах (рис. 210–212)

В отличие от классического варианта для беркиттоподобной лимфомы характерен более выраженный полиморфизм – клетки среднего и крупного размера, различаются по форме и размерам ядра. В отдельных случаях гистологическая картина больше напоминает картину при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме, феномен «звездного неба» может отсутствовать (рис. 213). В цитологическом препарате типичен более выраженный клеточный полиморфизм (промежуточный между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой): клетки среднего и крупного размера, разной формы с бластной структурой хроматина, интенсивной базофильной вакуолизированной цитоплазмой. Много митозов (рис. 214) [5].

Иммунофенотип

Опухолевые клетки IgM+ экспрессируют В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22,

CD79a), bcl-6+, CD10+, CD23-, CD5-, CD34-, TdT-; фракция пролиферирующих клеток (Ki-67) крайне высокая – приближается к 100% (рис. 215). Экспрессия CD10 и bcl-6 подтверждает происхождение клеток лимфомы Беркитта из герминального центра. Для лимфомы Беркитта характерны высокий уровень экспрессии p53 и низкий bcl-2, отсутствие молекул адгезии (CD54, CD58) и хоуминг-рецепторов (CD44), а также низкий уровень цитотоксических Т-лимфоцитов [5].

Цитогенетика

Патогномоничным признаком лимфомы Беркитта является наличие транслокации t(8;14)(q24;q32) или ее вариантов: t(2;8)(p12;q24) или t(8;22)(q24;q11) (рис. 216). В связи с этим цитогенетическое исследование является ведущим в диагностике лимфомы Беркитта, т.к. типичная клиническая, гистологическая картина «звездного неба», наличие в отпечатках опухоли клеток с бластной структурой хроматина, интенсивно-базофильной цитоплазмой с вакуолизацией, высокая пролиферативная активность, положительные маркеры центра фолликула – CD 10 и Bcl-6 не всегда свидетельствуют в пользу лимфомы Беркитта. Существует группа, как правило, экстранодальных лимфом с высокой пролиферативной активностью, при которых без цитогенетического исследования исключение диагноза лимфомы Беркитта не представляется возможным.

Литературные данные о вторичных хромосомных аномалиях при лимфоме Беркитта довольно ограничены. Более чем в 70% случаев лимфомы Беркитта наблюдаются дополнительные хромосомные перестройки. В структурные перестройки чаще других вовлекаются области 1q2, 1q12-21, 6q11-14, 7q, 17p1 (рис. 217). Хромосомные аномалии с участием 6q, 7q, 13q являются прогностически неблагоприятными. Среди количественных хромосомных аномалий наиболее часто определяются трисомии: +7, +8, +12, +18 и моносомии: -8, -17, -22 [5].

Комплексные хромосомные аберрации (>3) в дебюте заболевания встречаются редко, в большинстве случаев они наблюдаются в прогрессии заболевания (рис. 218).

Характерные для лимфомы Беркитта транслокация t(8;14)(q24;q32) и варианты перестройки гена c-myc выявляются методом FISH на суспензии опухолевых клеток (рис. 219) и на гистологических срезах парафиновых блоков (рис. 220).



Рис. 198. Внешний вид больного с ВИЧ-ассоциированной лимфомой Беркитта: выявляется массивная периферическая лимфаденопатия.

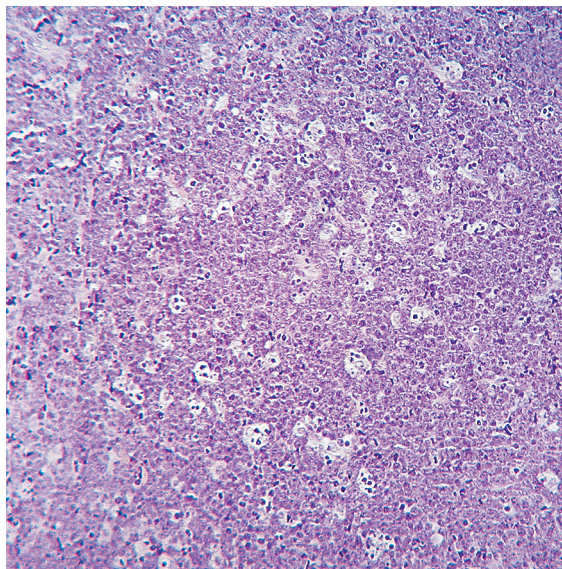


Рис. 199. Лимфома Беркитта. Биоптат опухоли толстой кишки (мал. ув.). Картина «звездного неба», обусловленная присутствием большого количества макрофагов.

Лечение

Программную терапию лимфомы Беркитта можно разделить на 5 последовательных этапов:

- монотерапия циклофосфаном,
- лечение по схемам острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ),
- терапия по «саркомным программам», CHOP и CHOP-подобными курсами,
- 5–7-месячные блоковые схемы (NHL-BFM, Nupor-CVAD),
- короткие (3-месячные) высокоинтенсивные режимы (CODOX-M/IVAC, LMB).

Первые попытки лечения лимфомы Беркитта были предприняты в конце 60-х годов прошлого века Джоном Зиглером. Используя монотерапию циклофосфаном в дозе 40 мг/кг с интервалом введения 2 недели, удалось достигнуть ремиссии у 100% больных с I–II стадиями эндемичной лимфомы Беркитта, у 74% пациентов с III и у 28% с IV стадиями. Общая выживаемость при I–III стадиях не превышала 45%, все больные с IV стадией погибли.

Лечение по протоколам острого лимфобластного лейкоза оказалось малоэффективным, кратковременные ремиссии были достигнуты у

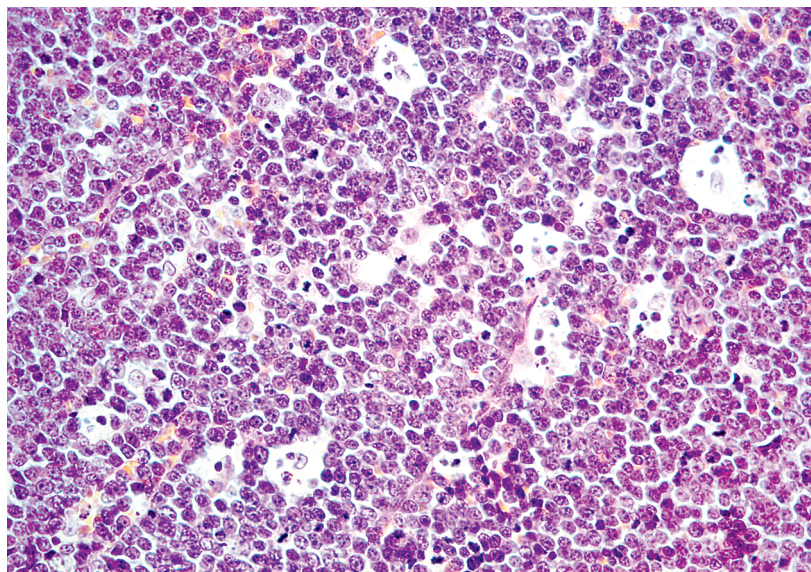


Рис. 200. Лимфома Беркитта. Тот же препарат (б. ув.). На фоне солидного роста опухолевых клеток видны многочисленные макрофаги – картина «звездного неба».

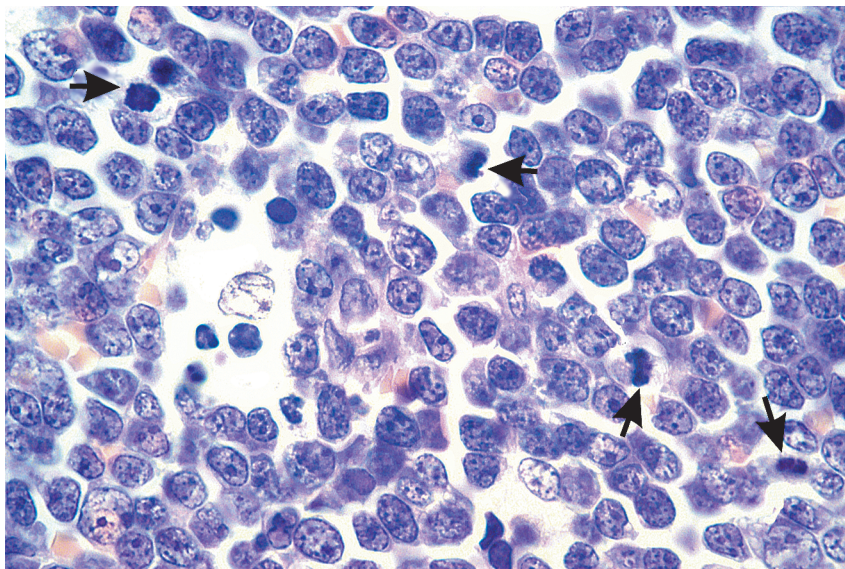


Рис. 201. Лимфома Беркитта. Тот же препарат (б. ув.). Стрелками отмечены митозы.

Рис. 202. Гистологический препарат абдоминального лимфоузла больного с диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой (б. ув.) – картина «звездного неба».

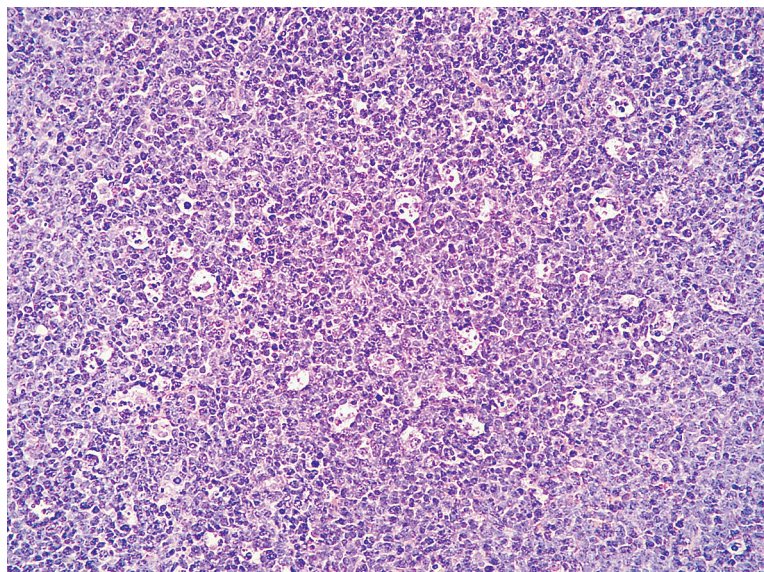
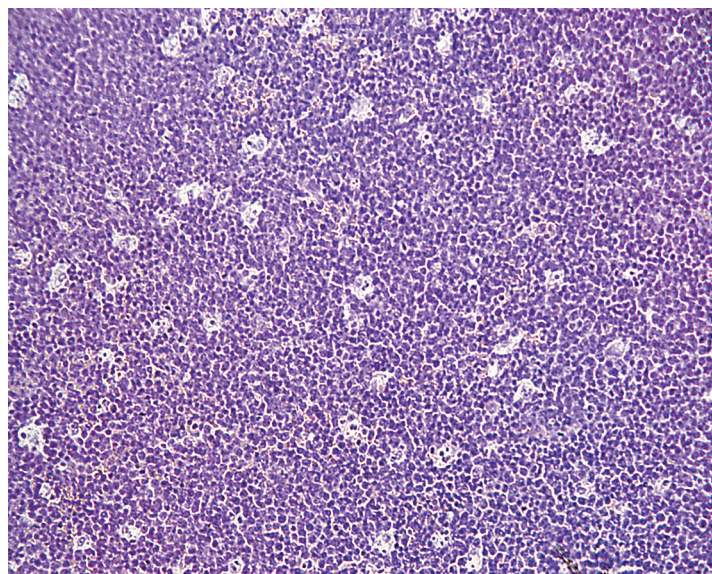


Рис. 203. Картина «звездного неба» при саркомной трансформации хронического лимфолейкоза, гистологический срез лимфоузла (мал. ув.).

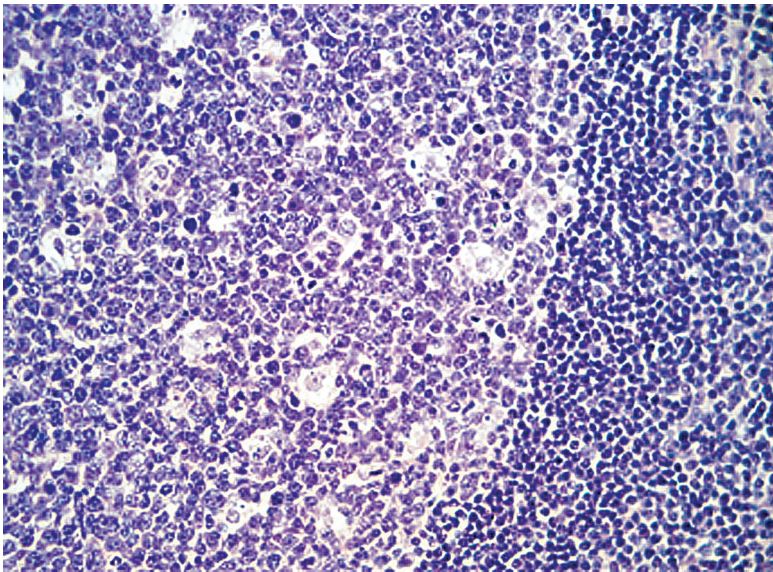


Рис. 204. Картина «звездного неба» при саркомной трансформации фолликулярной лимфомы, гистологический срез лимфоузла (мал. ув.).

Рис. 205. Картина «звездного неба» при анаплазированной CD 30+, ALK+ лимфоме, гистологический срез лимфоузла (б. ув.).

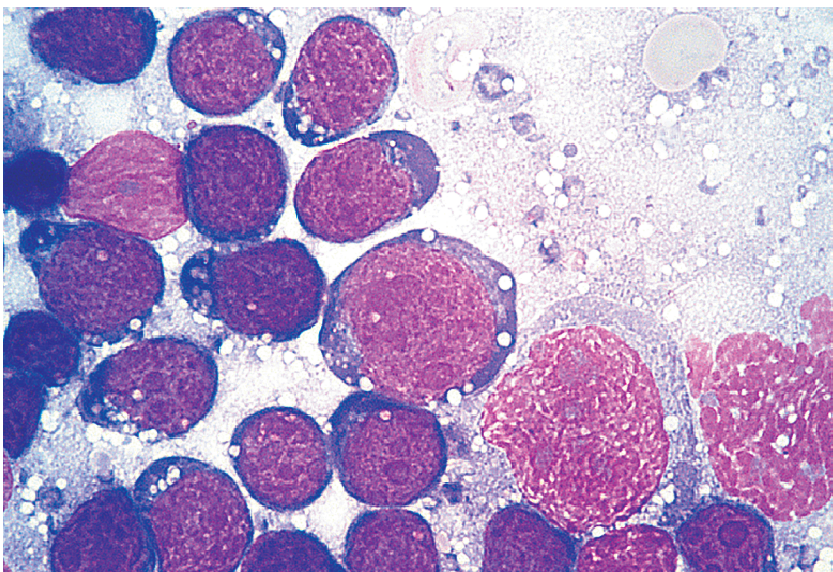
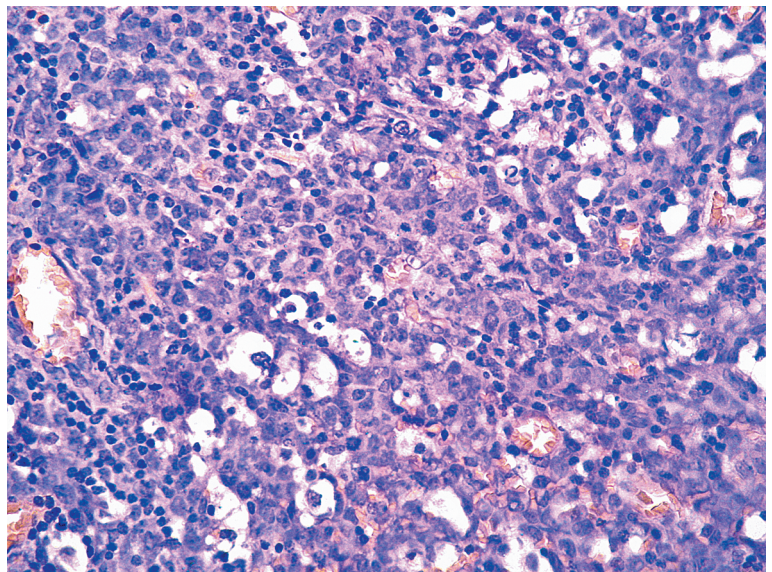


Рис. 206. Отпечатки лимфоузла больного лимфомой Беркитта – бластная структура хроматина, интенсивно базофильная вакуолизированная цитоплазма (имм.).

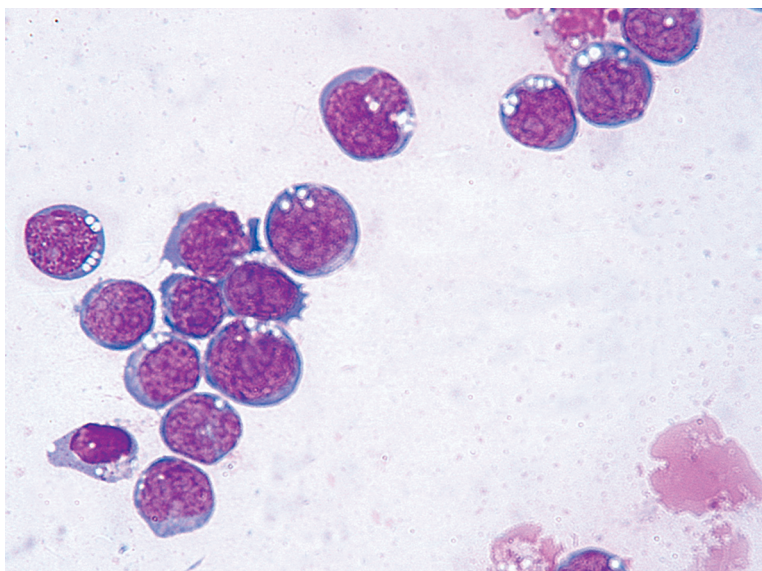


Рис. 207. Лимфома Беркитта. Опухолевые клетки в асцитической жидкости (имм.).

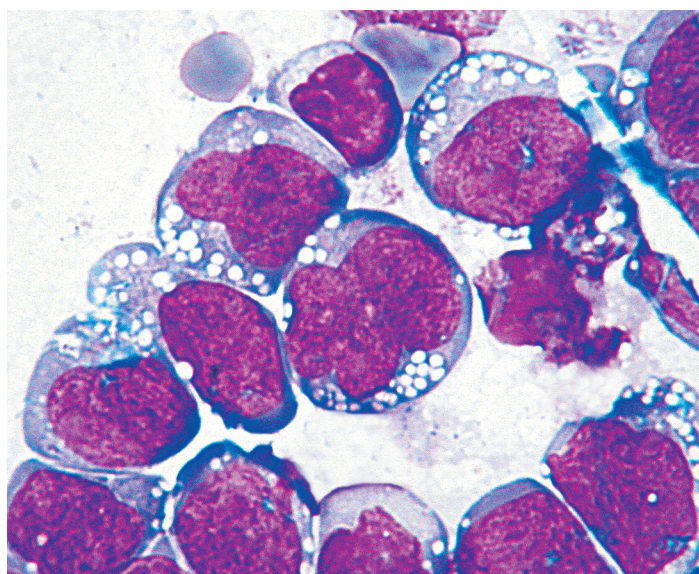


Рис. 208. Лимфома Беркитта. Опухолевые клетки в плевральной жидкости (имм.).

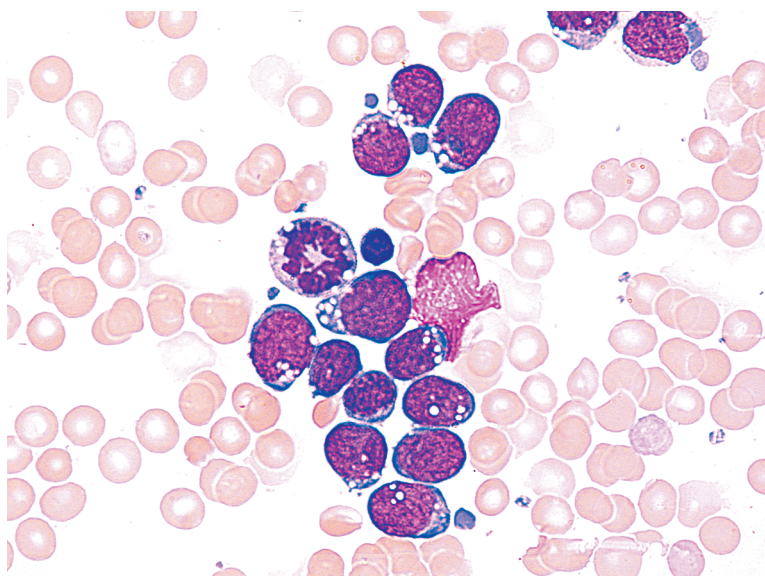


Рис. 209. Лимфома Беркитта. Опухолевые клетки в костном мозге (имм.).

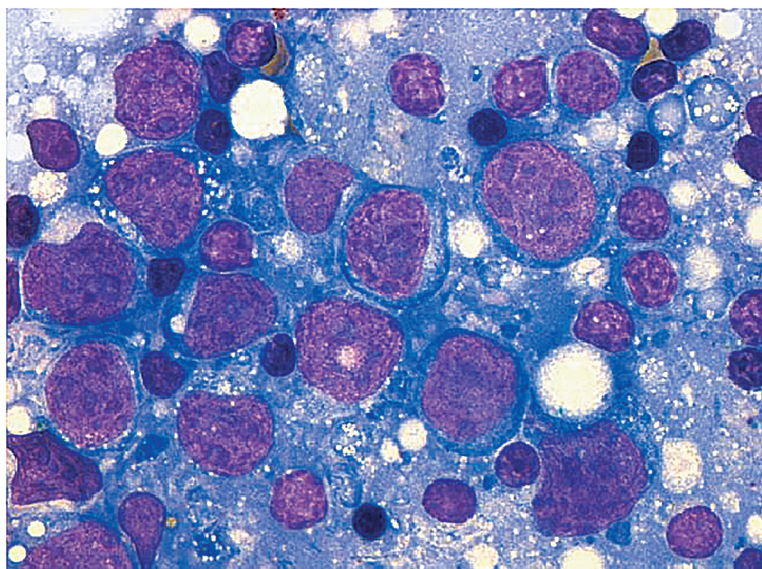


Рис. 210. Отпечатки опухоли брюшной полости больного с диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой (имм.).

Рис. 211. Отпечатки лимфоузла больной с анаплазированной CD 30+, ALK+ Т-клеточной лимфоме (б. ув.).

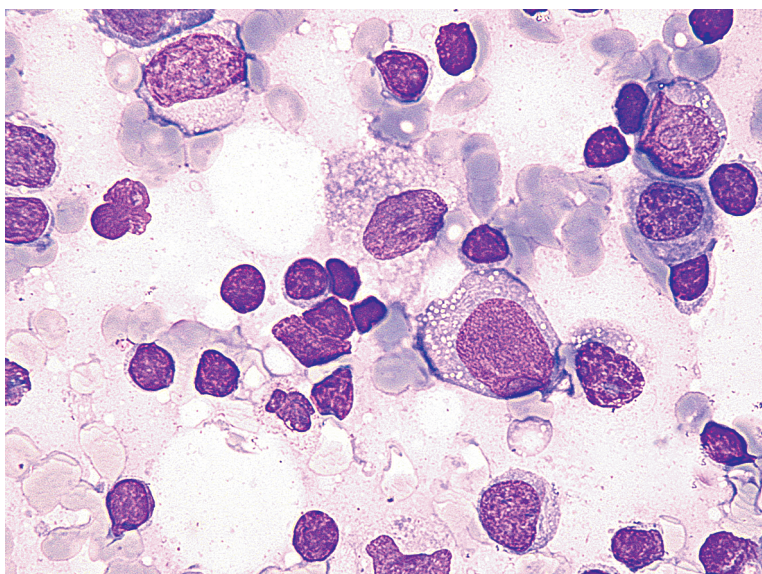
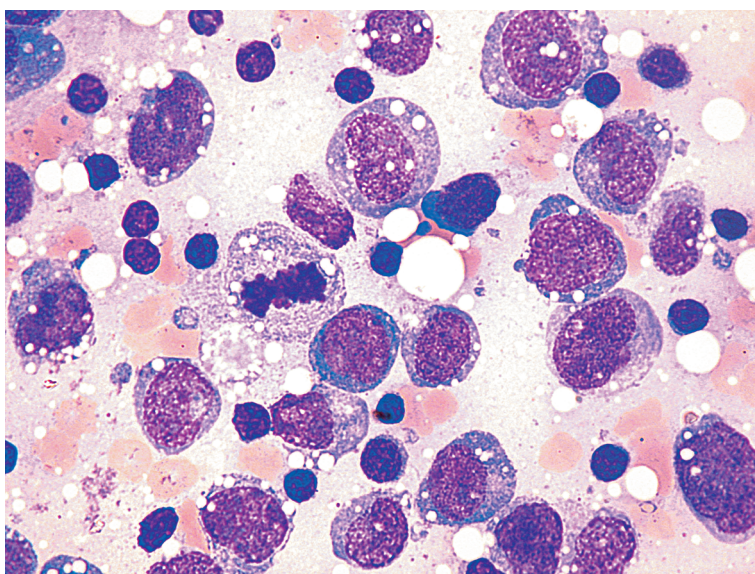


Рис. 212. Отпечатки лимфоузла больной с саркомной трансформацией фолликулярной лимфомы (б. ув.).

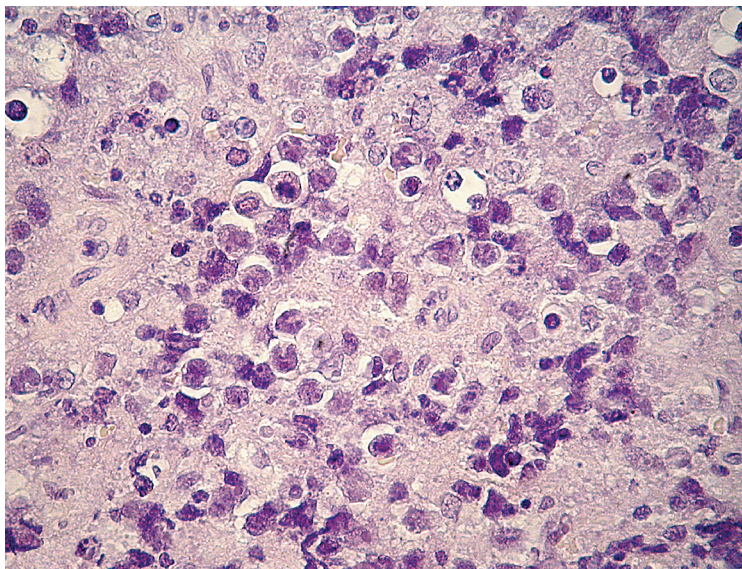


Рис. 213. Лимфома Беркитта. Гистологический срез биоптата забрюшинной опухоли (б. ув.).

Большое количество резко анаплазированных клеток, напоминающих «булыжную мостовую».

Рис. 214. Отпечатки опухоли того же больного: выявляется типичная для лимфомы Беркитта цитологическая картина – умеренно выраженный клеточный полиморфизм, бластная структура хроматина, интенсивно базофильная вакуолизированная цитоплазма (б. ув.).

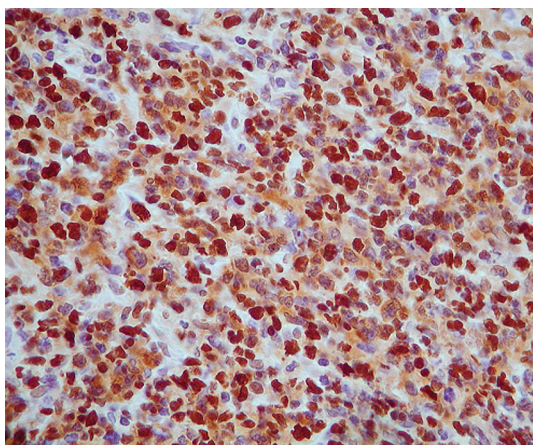
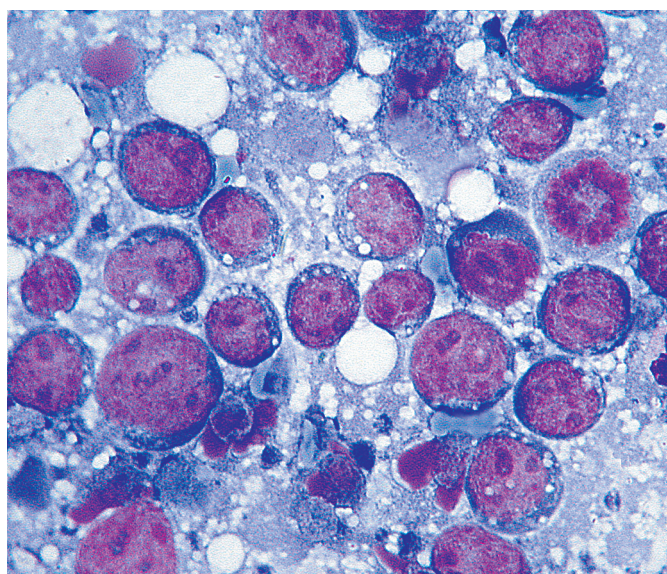


Рис. 215. Биоптат опухоли кишки, окраска на Ki-67 (мал. ув.).

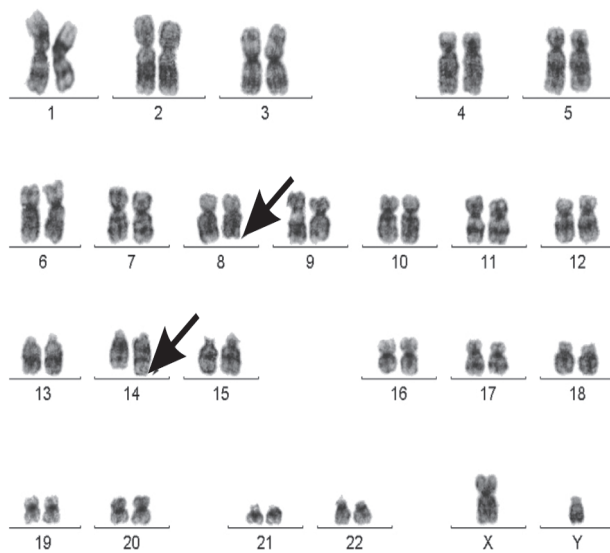


Рис. 216. Кариотип : 46,XY,t(8;14)(q24;q32)

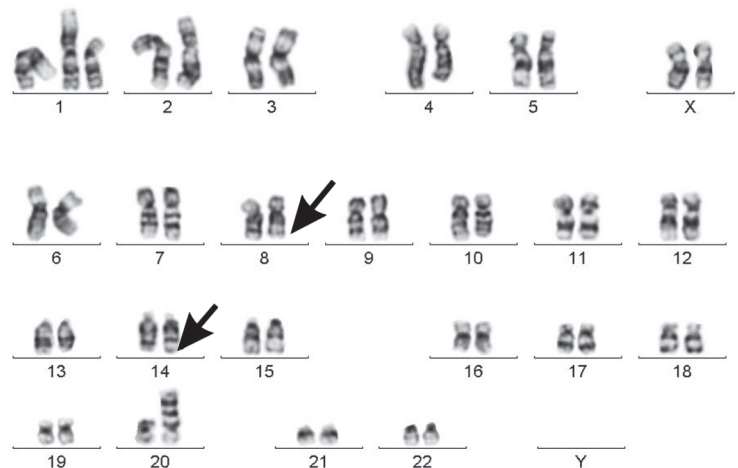


Рис. 217. Кариотип больной с лимфомой Беркитта с t(8;14)(q24;q32) и дополнительными абберациями с участием хромосом 1, 7 и 20.

Кариотип:
48,XX,+der(1)del(1)(p21),t(8;14)(q24;q32),inv(9)(p13;q21),
der(20)t(7;20)(q11;p13)

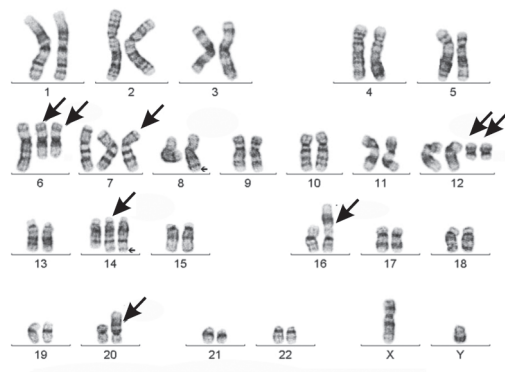


Рис. 218. Кариотип больного с лимфомой Беркитта в прогрессии заболевания – комплексные хромосомные абберации.

Кариотип: 51,XY,der(6)del(6)(q23),+der(6)der(6)(q23),+7
(8;14)9q24;q32),+der(12)del(12)(q13)
+der(12)del(12)(q13)+der(14)t(8;14)(q24;q32)
add(16)(p13),add(20)(13)

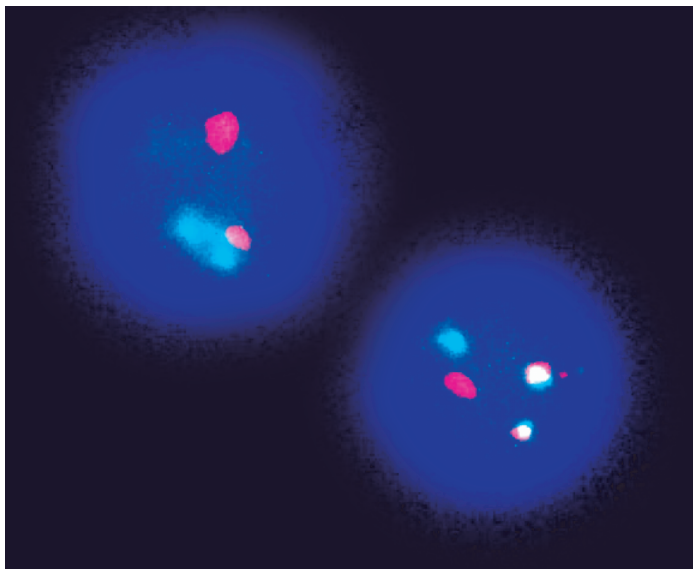
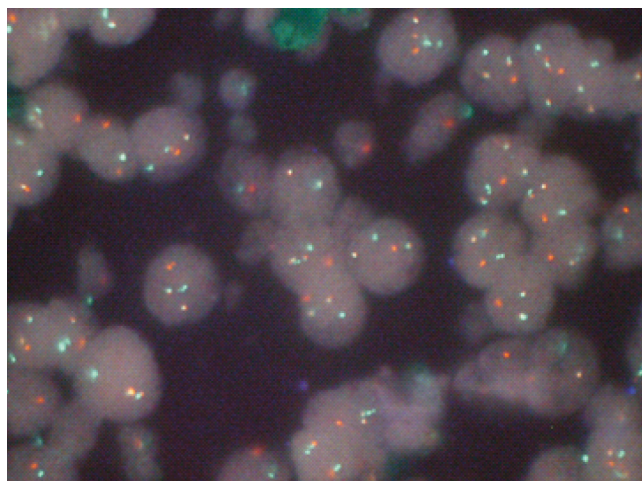


Рис. 219. Флюоресцентная гибридизация in situ в суспензии опухолевых клеток t(8;14)(q24;q32), (б. ув.).

Рис. 220. Флюоресцентная гибридизация in situ в суспензии опухолевых клеток t(8;14)(q24;q32), (б. ув.).



20–67% больных, 2-летняя безрецидивная выживаемость не превышала 30–33% [22, 23]. В дальнейшем предпринималась попытка использования при лимфоме Беркитта и В-ОЛЛ (L3-вариант) СНОР и СНОР-подобных курсов. С помощью данных программ удавалось добиться лишь кратковременной ремиссии у 40–50% больных [6].

В дальнейшем лечение пошло по пути интенсификации химиотерапии и сокращения ее продолжительности, что кардинально изменило результаты лечения, позволив достигнуть 85–90% ремиссий и 5-летнюю общую выживаемость 60–85% в зависимости от стадии заболевания [6].

Впервые короткие интенсивные программы полихимиотерапии, включающие фракционированный циклофосфан, ифосфамид, винкристин, метотрексат, доксорубицин, цитозар, а также адекватную профилактику нейтролейкемии, были использованы в педиатрической практике, что

позволило достигнуть ремиссий у 88–92% детей и у 50–87% пациентов получить длительную безрецидивную выживаемость, в том числе и при III–IV стадиях заболевания. «Блоковая терапия» по программе NHL-BFM-90 дала возможность достичь 6-летней бессобытийной выживаемости у 78–100% пациентов в зависимости от стадии заболевания. S. Murphy предложила для использования у детей режим Hyper-CVAD: полные ремиссии удалось достигнуть у 93% пациентов и 4-летнюю безрецидивную выживаемость у 79% пациентов с I–IV стадиями заболевания и у 65% больных с В-ОЛЛ. Становилось очевидным, что интенсификация терапии и сокращение ее продолжительности позволяют получить наилучшие результаты, не увеличивают число рецидивов, в том числе у больных с факторами плохого прогноза. Это подтверждали результаты лечения детей по протоколам LMB и CODOX-M/IVAC [6].

Использование аналогичных протоколов у взрослых позволило достигнуть ремиссии у 63–79% пациентов и увеличить 3-летнюю безрецидивную выживаемость до 50–65% [6]. Таким образом, полученные результаты уступали таковым у детей. Данную ситуацию объясняли более частым поражением костного мозга и ЦНС, большей токсичностью интенсивных режимов химиотерапии, другим метаболизмом цитостатиков у взрослых. Результаты лечения взрослых больных по протоколам NHL-BFM-90 и Nureg-CVAD в ведущих клиниках Москвы были значительно хуже: ремиссии достигнуты у 61% больных, 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 39%. Среди первично-рефрактерных больных преобладали пациенты с IV стадией и В-ОЛЛ, что свидетельствовало о необходимости поиска новых терапевтических подходов для лечения этих больных [6].

С сентября 2003 года в практику ГНЦ РАМН внедрен новый высокоинтенсивный протокол лечения лимфомы Беркитта – ЛБ-М-04 [7, 8], основанный на интенсификации терапии и сокращении ее продолжительности: 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 100%, 3-летняя общая выживаемость – 85%.

Лимфома Беркитта, несмотря на агрессивное течение, является наиболее курабельной лимфомой. Большинство рецидивов наблюдаются в течение первого года после окончания терапии. После 2-летнего безрецидивного периода можно говорить о полном выздоровлении [5].

По нашим данным, при лечении по высокоинтенсивному протоколу ЛБ-М-04 все описываемые факторы плохого прогноза теряют свою прогностическую значимость. Единственным неблагоприятным фактором является предлеченность. Вовлечение костного мозга, возраст старше 40 лет, наличие в анамнезе расширенных хирургических вмешательств, специфическое поражение почек с острой почечной недостаточностью не влияют на химиочувствительность опухоли, не ухудшают ответ на химиотерапию. Наличие данных факторов увеличивает количество осложнений в процессе лечения, особенно в начале терапии, при проведении первого блока, что требует грамотной организации сопроводительной терапии, включающей наличие гемодиализа, подготовленной реанимационной службы, современной антибактериальной и заместительной гемокомпонентной терапии [8].