

## ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ НЕЛИМФАТИЧЕСКИХ ОРГАНОВ (ЭКСТРАНОДАЛЬНЫЕ)

### Первичные лимфатические опухоли головного мозга

Первичные лимфатические опухоли головного мозга (ПЛГМ) – опухоли, изолированно поражающие головной мозг, проявляющиеся прогрессирующей общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой и длительное время не способные к метастазированию [1].

#### История

Первое описание «первичной лимфомы ЦНС» появилось в 1970-х годах в работах К. Леннерта, иммуногистохимически доказавшего лимфоидную природу этой опухоли. Характерная особенность гистологической картины ПЛЦНС – преимущественный рост опухоли вдоль сосудов мозга.

#### Эпидемиология

ПЛГМ составляют менее 12% всех экстракраниальных лимфатических опухолей [1]. В США за последние десятилетия частота заболеваемости в иммунокомпетентной популяции возросла втрое и сегодня составляет 7,5 случаев на 1000000 населения в год. [1]. Опухоль часто развивается у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД. Средний возраст – 51 год. Соотношение мужчин и женщин приблизительно одинаковое.

#### Клиническая картина

Специфической для ПЛГМ клинической картины не существует – клинические проявления заболевания такие же, как и при других объемных процессах в ЦНС и определяются локализацией, размером, скоростью роста. Начальные симптомы заболевания – очаговые и общемозговые неврологические симптомы, выраженность и тип которых зависят от локализации процесса. Солитарное и многоочаговое опухолевое поражение встречаются одинаково часто (рис. 221–224). Типичной локализацией опухоли в пределах ЦНС нет, она может поражать любую область [2].

Локализация опухолевых очагов уточняется при помощи компьютерной и магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением (рис. 221). Хотя строго специфичных КТ и МРТ признаков для ПЛГМ не существует, почти всегда предположение об этой опухоли возникало после проведения КТ и МРТ головного мозга. Наиболее характерными КТ и МРТ признаками ПЛГМ являются: прилегание опухоли к желудочкам, интенсивное накопление опухолью контрастного вещества, перифокальный отек, однородность и множественность опухолевых очагов.

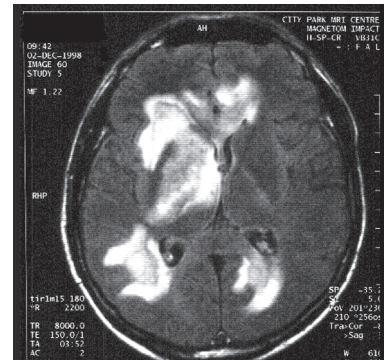


Рис. 221. Множественные опухолевые очаги первичной лимфомы головного мозга. МРТ с контрастированием до лечения.

Лимфатический лейкоцитоз в ликворе при спинальных пункциях обнаруживается лишь у 20% больных – обычно это пациенты с множественными опухолевыми очагами в головном мозге, прилежащими к мозговым оболочкам. Первичное поражение самих оболочек головного мозга встречается крайне редко.

Наиболее яркой клинической особенностью заболевания является длительное ограничение поражения пределами ЦНС. Системные метастазы встречаются крайне редко: поражаются лимфатические узлы, селезенка и костный мозг. При рецидивах болезни также не наблюдается

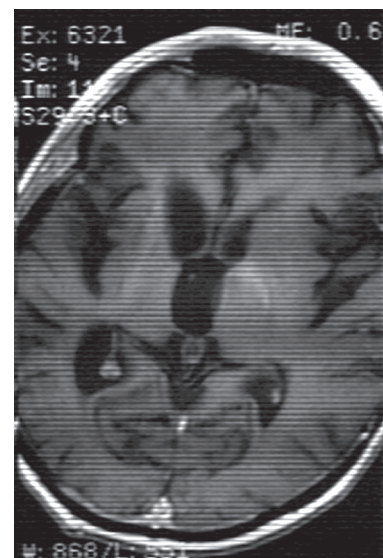


Рис. 222. МРТ головного мозга того же больного в ремиссии заболевания после химио-лучевой терапии.

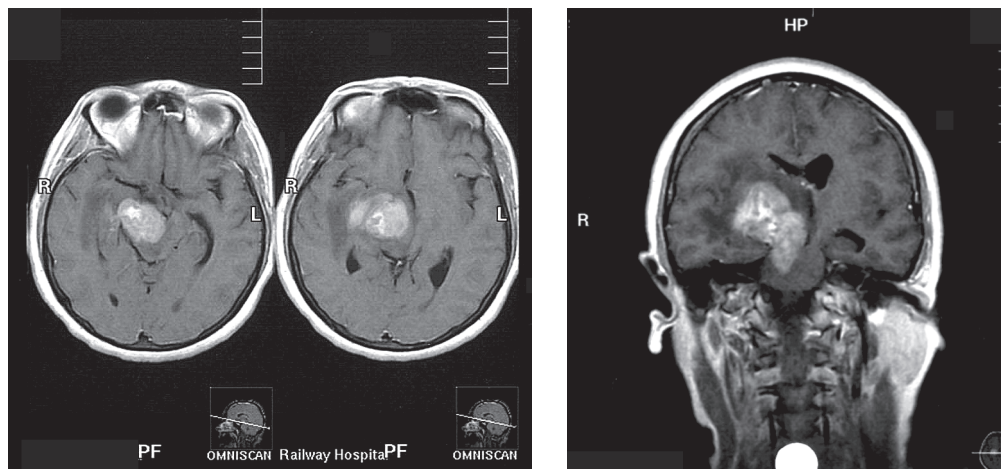


Рис. 223. Первичная лимфома головного мозга. МРТ головного мозга с контрастированием. Опухоль, активно накапливающая контраст, в области зрительного бугра справа с распространением на область моста.

системной диссеминации, практически все рецидивы – локальные.

#### Диагностика

Гистологический диагноз устанавливается с помощью стереотаксической биопсии головного мозга. Этот метод позволяет произвести биопсию очага в головном мозге тонкой иглой под контролем компьютерной томографии.

По нашим данным, в 65% случаев ПЛГМ устанавливается диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы.

#### Морфология

В гистологическом препарате чаще выявляется картина диффузной инфильтрации вдоль сосудов мозговой ткани клетками крупных размеров со светлым омоложенным ядром с одной или несколькими небольшими нуклеолами (рис. 225–227). Эти клетки располагаются скоплениями и поодиночке в окружении морфологически зрелых лимфоидных клеток, среди которых встречаются единичные эозинофилы и плазматциты. Склероз не выражен. По краю очагов лим-

фоидной инфильтрации могут визуализироваться скопления макрофагов. Некрозов нет. На границе опухоли и мозговой ткани нередко видны массивные кровоизлияния. При цитологическом исследовании определяются крупные лимфоидные клетки с выраженным атипизмом и полиморфизмом с омоложенным ядром и слабо базофильной цитоплазмой (рис. 228).

В 27% случаев ПЛГМ наблюдается картина зрелоклеточной лимфатической опухоли: диффузная и очаговая инфильтрация мозговой ткани лимфоидными клетками небольших размеров с плотным, темным, «зрелым» ядром правильной формы с узким ободком цитоплазмы. Эти клетки расположены скоплениями, также преимущественно вдоль мозговых сосудов. Крупные лимфоидные клетки встречаются редко: 0–1–2 в поле зрения.

У 8% больных гистологическая картина напоминала плазмцитому, выявлялась диффузная инфильтрация небольшими лимфоидными клетками, с круглым, эксцентрично расположен-

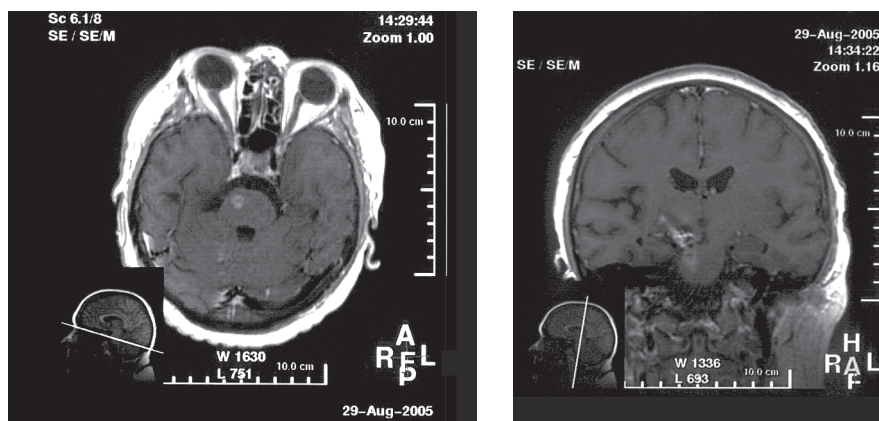


Рис. 224. Первичная лимфома головного мозга. МРТ головного мозга с контрастированием того же пациента после лечения.



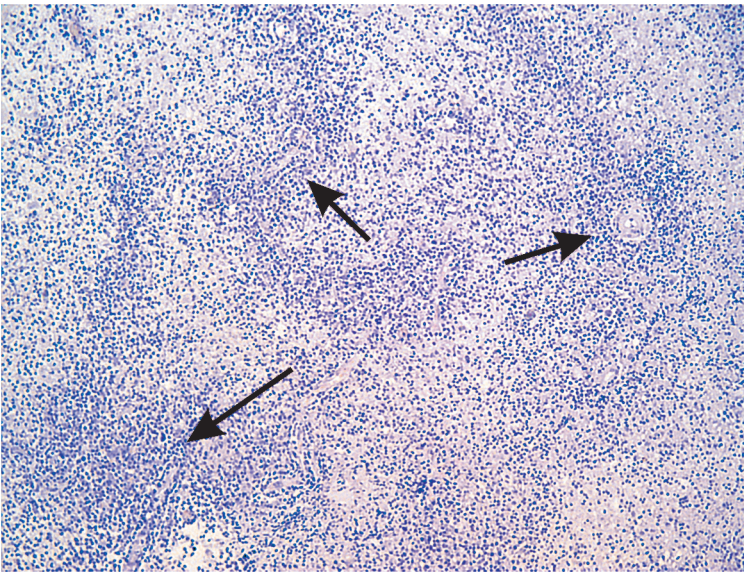


Рис. 225. Лимфома головного мозга. Гистологический срез биоптата головного мозга (мал. ув.). Диффузная лимфоидная инфильтрация ткани головного мозга, в т.ч. периваскулярные инфильтраты.

Рис. 226. Лимфома головного мозга. Гистологический срез биоптата головного мозга (мал. ув.). Лимфоидная инфильтрация вокруг сосуда.

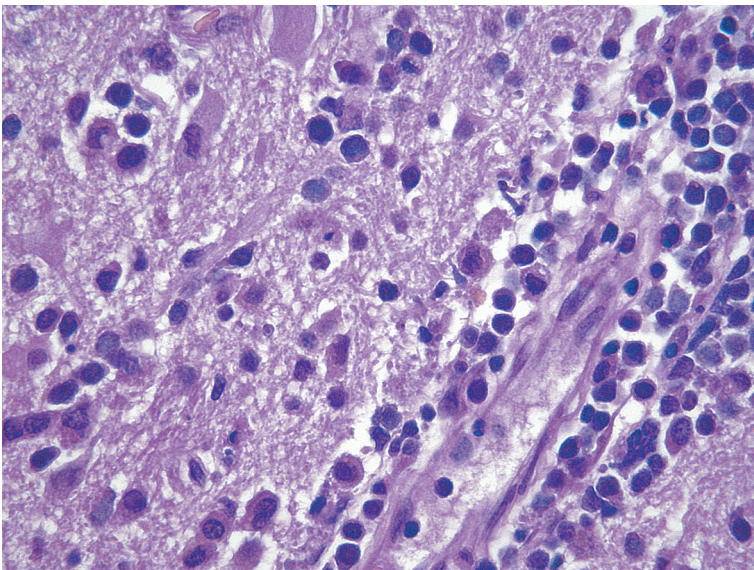
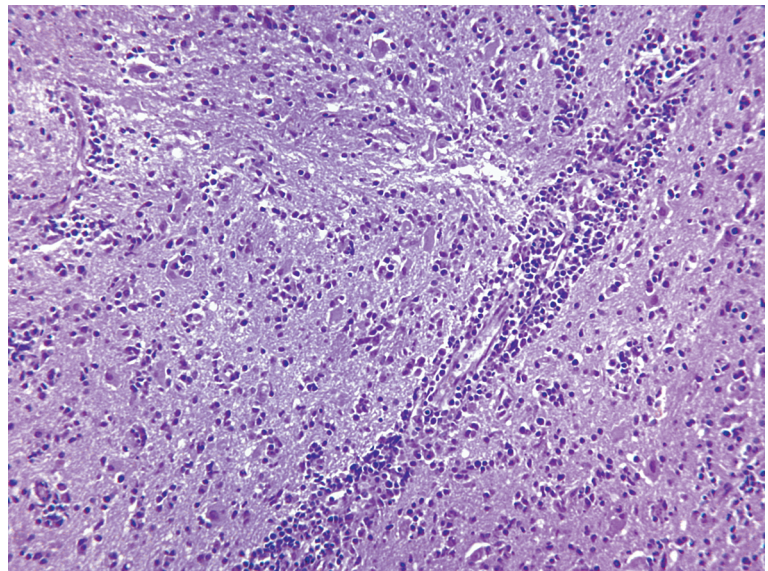


Рис. 227. Лимфома головного мозга. Тот же препарат (б. ув.). Инфильтрат представлен лимфоидными клетками средних и крупных размеров по ходу сосуда.



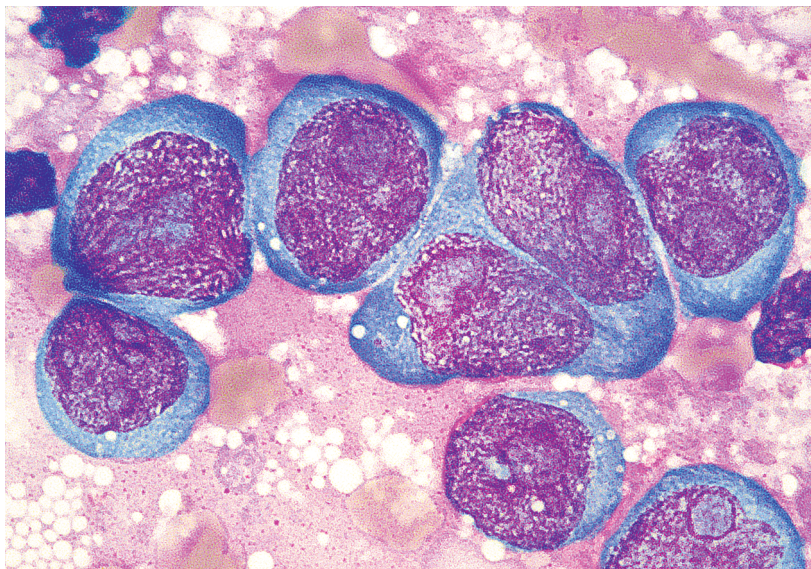


Рис. 228. Лимфома головного мозга. Отпечаток биоптата головного мозга (имм.).

Субстрат опухоли в отпечатке представлен крупными, в том числе и двуядерными лимфосаркомными клетками с бластной и волокнистой структурой хроматина. Цитоплазма клеток довольно широкая, базофильная. Обращает внимание полиморфизм ядерных ядер.

ным ядром с «колесовидной» структурой хроматина и базофильной цитоплазмой. При иммунохимическом исследовании крови, мочи и ликвора патологической секреции не выявлено.

#### Иммунофенотип

Подавляющее большинство (около 95%) ПЛГМ – это В-клеточные опухоли. Т-клеточные ПЛГМ встречаются не чаще 5%. Характерных для ПЛЦНС иммунофенотипических и цитогенетических особенностей не выявлено.

Иммунологическими особенностями диффузных В-крупноклеточных лимфом ЦНС является перестройка гена BCL6 у пациентов без иммунодефицита и включение генома вируса Эпштейна-Барр в геном опухолевых клеток при ПЛГМ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией.

#### Лечение и прогноз

Течение заболевания злокачественное. Продолжительность жизни больных без лечения составляет в среднем 3 мес. Хирургическая резекция опухоли неэффективна, что, вероятно, обусловлено расположением опухоли вдоль сосудов и невозможностью вследствие этого ее радикального удаления. После операции общая выживаемость больных составляет около 5 месяцев.

Применение только лучевой терапии в суммарной дозе 40–60 Гр на головной мозг приводило к 30% непродолжительных полных ремиссий, 5-летняя безрецидивная выживаемость больных, получавших только лучевую терапию, составляла 3–4%, а общая выживаемость около 10%.

Первые работы по применению полихимиотерапии при первичных лимфомах ЦНС относятся к началу 1980-х годов. Полученные результаты показали, что стандартная полихимиотера-

пия СНОР и СНОР-подобными курсами малоэффективна и сопоставима с эффективностью лучевой терапии. Такие же данные были получены и при применении полихимиотерапии по программе СНОР с последующей лучевой терапией. Причиной низкой эффективности антрациклиновых (адриабластина) и алкилирующих препаратов (циклофосфана) является низкая проницаемость ими гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

В середине 1990-х годов впервые появились работы по преимущественному использованию препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Эти работы заложили фундамент современного терапевтического подхода к лечению первичных лимфосарком ЦНС [4, 5].

Основным компонентом всех современных программ первой линии терапии является метотрексат. Применение высоких доз этого препарата обеспечивает его необходимую терапевтическую концентрацию в ликворе, а ранее (через 6–12 ч после завершения инфузии метотрексата) назначение не проникающего через ГЭБ лейковорина позволяет избежать системной токсичности.

Лучевая терапия на головной мозг в суммарной дозе 40–50 Гр по данным многих авторов, не увеличивает количество полных ремиссий и выживаемость больных. Однако отмечено, что частота развития клиники тяжелых энцефалопатий напрямую связана с проведением лучевой терапии, особенно у пожилых пациентов [6, 7].

В ГНЦ РАМН с 1998 г. применяется программа TiOCaTeMeD [1, 6, 8]. Лучевая терапия в суммарной дозе 30–50 Гр используется только в случае химиорезистентности опухоли [1].

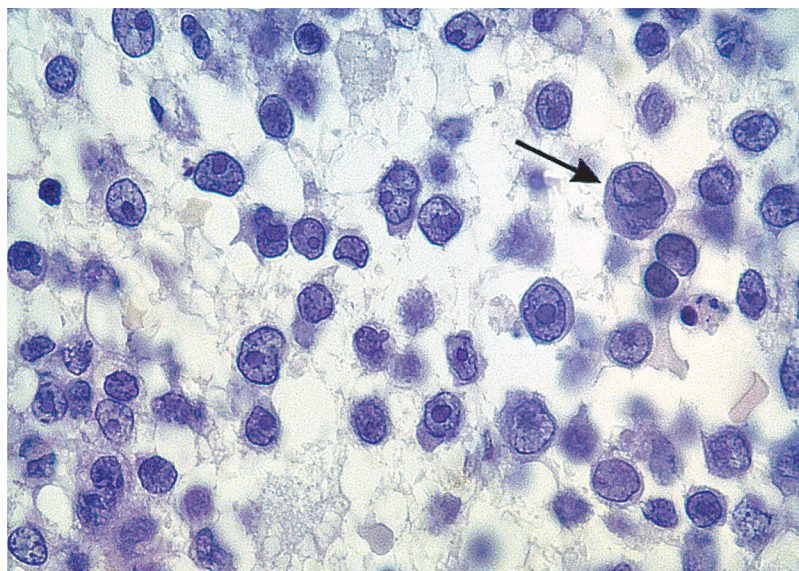


Рис. 229. Лимфома головного мозга. Гистологический срез биоптата головного мозга (б. ув.). Инфильтрат полиморфен, представлен преимущественно крупными атипичными лимфоидными клетками. Встречаются отдельные многоядерные элементы (стрелка).

Последовательная комбинация химиотерапии по программе TioCaTeMeD опухоли позволяет достигнуть ремиссии у 77% пациентов. Двухлетняя общая выживаемость составляет 78%. Однако 5-летняя общая выживаемость не превышает 40% [9].

Лечение рецидивов заболевания остается значительной терапевтической проблемой: повторное применение курсов первой линии и курсов, включающих цитозар, идарубицин и другие препараты, обычно неэффективно. Попытки применения стандартных доз терапевтических моноклональных антител (ритуксимаба), также проникающих через гематоэнцефалический барьер, не дали эффекта.

В последнее время в ГНЦ РАМН при рецидивах используется курс PEPSO [1]. Данный курс является высокоинтенсивным, у 50% первично-

рефрактерных больных и у пациентов с рецидивом заболевания удается достигнуть ремиссии; отличается хорошей переносимостью и низкой токсичностью. Однако делать окончательные выводы не представляется возможным, т.к. период наблюдения за больными, получившими данный курс, не превышает двух лет.

По данным большинства исследователей, основными прогностически неблагоприятными факторами являются пожилой возраст больных и большая масса опухоли. Тяжелые осложнения полихимиотерапии наблюдаются только у пациентов старше 60 лет: продолжительные миелотоксические агранулоцитозы, внутримозговые абсцессы, кровоизлияния в мозг, прогрессирующая энцефалопатия, что диктует необходимость снижения доз химиопрепаратов в два раза и применения колониестимулирующих факторов [10].



### Первичные лимфатические опухоли орбиты

Лимфомы составляют почти половину всех опухолей, первично поражающих мягкие ткани орбиты и придаточный аппарат глаза [1], и за последние годы их частота имеет тенденцию к увеличению. Среди всех неходжкинских лимфом первичные лимфатические опухоли орбиты (ПЛО) встречаются менее чем в 1% случаев; в группе экстранодальных лимфом их доля составляет от 5 до 14% [2].

Впервые лимфома орбиты была описана Feintein в 1952 году [3].

Современные методики позволяют диагностировать большинство известных сегодня лимфопролиферативных заболеваний, поражающих эту область. Наиболее часто встречающимися нозологическими формами являются лимфоцитомы (лимфома из клеток маргинальной зоны, MALT-лимфома) – до 60% случаев, диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома (10–17%), лимфома из клеток мантийной зоны (3–15%), фолликулярная лимфома (2–17%), лимфоплазмацитома (3–5%). Среди редких для первичной локализации в орбите нозологических форм описаны лимфома из малых лимфоцитов, Беркиттоподобная лимфома, Т-клеточные лимфомы. [4, 5, 6]. В 30% случаев наличие лимфатической опухоли орбиты является лишь одним из проявлений системного поражения, что предполагает проведение полного стадирования этих пациентов.

#### Лимфоцитомы орбиты

Данные по возрастному и половому распределению разноречивы, но пожилые женщины несколько преобладают.

**Клиническая картина.** Чаще всего при лимфоцитоме поражаются конъюнктива, слезная железа, веки, т.е. преимущественно слизисто-эпителиальные структуры. При вовлечении **конъюнктивы** в конъюнктивальных сводах определяется валикообразная, богато васкуляризированная опухоль, которая может иметь вид крупных сливных фолликулов (рис. 230). Эти пациенты обычно жалуются на дискомфорт и ощущение инородного тела. Для поражения **мягких тканей орбиты** характерно ограничение подвижности, экзофтальм со смещением глазного яблока (рис. 231, 232), диплопия. Поражение **век** обычно проявляется сужением глазной

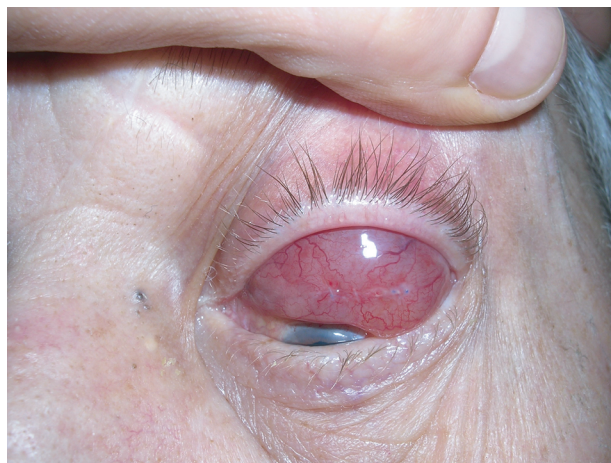


Рис. 230. Лимфома из клеток маргинальной зоны (MALT-типа) с поражением конъюнктивы. Внешний вид больного до лечения.

щели, птозом разной степени выраженности, в толще век пальпируется опухолевое, обычно безболезненное образование с четкими или размытыми границами (рис. 233). Редко встречается первичная **ретробульбарная** локализация, клинически проявляющая себя осевым экзофтальмом. При первичной локализации в **слезной железе** выявляется увеличение ее в размерах, с последующим распространением на конъюнктиву, мягкие ткани орбиты. В 20% поражение двустороннее, что в отсутствии коллатерального лимфатического сообщения между тканями орбит свидетельствует о существовании «инстинкта дома» опухолевых клеток.



Рис. 231. Лимфома из клеток маргинальной зоны с поражением мягких тканей орбиты. Экзофтальм со смещением правого глазного яблока, отек (хемоз) конъюнктивы.



Рис. 232. Та же больная. Компьютерная томограмма.

Зона опухоли выделена красным цветом.

Характерен длительный локальный рост с вялым, торпидным течением заболевания. Примерно в 20% выявляются другие экстранодальные и нодальные очаги – желудок, легкие, щитовидная железа, печень, селезенка, лимфоузлы, костный мозг [7].

**Патогенез.** В развитии лимфоцитомы орбиты предполагается участие хронического инфекционного или аутоиммунного воспаления, которое в условиях генетической предрасположенности пациента создает благоприятный фон для развития лимфатической опухоли. Иногда в анамнезе пациентов могут быть указания на аутоиммунные заболевания, такие, как ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена. Появившиеся за последнее время публикации сообщают о возможной роли *Chlamydia psittaci* в развитии конъюнктивальных лимфом и



Рис. 233. Лимфома из клеток мантийной зоны с поражением век.

попытках их лечения антибиотиками. Вероятно, положительные результаты связаны со случаями, когда речь идет не о лимфоме, а о реактивной лимфоидной гиперплазии, которые иногда трудно отличимы даже при выявлении клональности. При истинной опухоли, существующей по своим автономным законам, антибактериальная терапия, направленная на эрадикацию инфекционного агента, представляется малоэффективной.

**Морфология.** Опухоль представлена лимфоидными клетками мелких или средних размеров с умеренно плотным ядерным хроматином и относительно широкой слабоокрашенной цитоплазмой. Может наблюдаться различная степень плазматической дифференцировки. Характерно формирование лимфоэпителиальных поражений, характеризующееся инвазией опухолевых лимфоцитов в железы с последующим разрушением эпителиальных структур. Иногда выявляется незначительная примесь крупных клеток типа центробластов и иммунобластов. Митозы редки.

**Иммунофенотип.** Опухолевые лимфоидные клетки несут В-клеточные маркеры (CD19, CD20, CD79a), не экспрессируют CD5, 10, 23, cyclin-D1, окраска на Bcl 10 позитивна в 1/3 случаев, пролиферативная активность невысокая.

Клеточная клональность по результатам анализа перестройки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов выявляется более чем в 80% случаев.

**Кариология.** Описаны характерные для экстранодальной формы лимфомы из клеток маргинальной зоны цитогенетические перестройки:  $t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1$ ,  $t(1;14)(p22;q32)/BCL10-IgH$ ,  $t(14;18)(q32;q21)/IgH-MALT1$ ,  $t(3;14)(p14.1;q32)/FOXP1-IgH$ , трисомия 3 и 18.

Результатом транслокации  $t(11;18)(q21;q21)$ , является слияние гена *API2* (ингибитора апоптоза2) на 11 хромосоме и гена *MALT1* на 18 хромосоме с образованием химерного продукта *API2-MALT1*. При транслокациях  $t(14;18)(q32;q21)$  и  $t(1;14)(p22;q32)$  переносятся гены *MALT1* и *BCL10* соответственно на хромосому 14 под влияние промотора генов тяжелых цепей иммуноглобулинов с их последующей гиперэкспрессией. Ключевым моментом этих перестроек считается активация нуклеарного транскрипционного фактора каппа В (*NF-kB*). Кроме того, в случаях с транслокацией  $t(11;18)(q21;q21)$  определенная роль отводится ингибированию сигналов апоптоза.

Механизм, лежащий в основе патогенеза выявленной в последнее время транслокации



t(3;14)(p14.1;q32), точно не известен, но он может быть не связан с активацией NF-κB. При этой перестройке гиперэкспрессируется ген FOXP1, кодирующий один из транскрипционных факторов семейства FOXP в результате его переноса с 3 на 14 хромосому, под влияние промотора генов тяжелых цепей иммуноглобулинов. Этот же ген гиперэкспрессируется при трисомии 3.

Результатом активации транскрипционных факторов является получение дефектными клетками пролиферативного преимущества, что ведет к их накоплению.

Среди всего разнообразия генетических перестроек обращает внимание более частая встречаемость трисомии 3, и t(14;18)(q32;q21)/IgH-MALT1, что отличает лимфоцитому орбиты от гастроинтестинальной, которой больше свойственна транслокация t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT1.

#### Лимфома из клеток мантийной зоны

При этой нозологии редко первично поражается конъюнктив; основная локализация, как правило – мягкие ткани орбит, веки, слезная железа; с высокой частотой обнаруживают поражение мягких тканей лица [8, 9]; обычно к моменту постановки диагноза выявляется уже III–IV стадия заболевания (рис. 234, 235).

При гистологическом исследовании опухоли обычно выявляется мономорфная, преимущественно зрелоклеточная лимфоидная инфильтрация, что в отсутствии иммуногистохимического и цитогенетического исследования часто приводит к постановке ошибочного диагноза «лимфоцитомы», вследствие чего пациенты получают неадекватное лечение. Обращает вни-



Рис. 235. Лимфома из клеток мантийной зоны с поражением слезных желез.

мание высокая частота CD5-негативных вариантов лимфомы из клеток мантийной зоны при первичном поражении орбиты – до 30% [10], когда окончательный диагноз устанавливается только при обнаружении специфической транслокации t(11;14)(q13;q32) и гиперэкспрессии cyclin-D1. Иммуногистохимическое или молекулярно-биологическое исследование для выявления последнего являются обязательными.

#### Фолликулярная лимфома

Обычно поражает мягкие ткани орбит. В половине случаев процесс не локальный, обычно оказываются вовлеченными лимфоузлы, селезенка, костный мозг. При гистологическом исследовании биоптата орбиты иногда можно обнаружить фолликулоподобные структуры; опухолевые клетки несут пан-В-клеточные маркеры, поверхностные Ig; CD10 и bcl-2-позитивны. Характерна транслокация (14;18)(q32;q21) с реарранжировкой гена bcl2, тогда как при лимфоцитоме в случаях с транслокацией (14;18)(q32;q21) реарранжирован ген MALT1.

#### Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома

Клинически заболевание проявляет себя поражением век, мягких тканей орбиты (рис.7), обычно к моменту постановки диагноза имеются и другие очаги – обычно это лимфоузлы, костный мозг. При цитогенетическом исследовании выявляется комплексный кариотип, в 30% случаев обнаруживается транслокация – t(3;14)(q27;q32), при которой реарранжирован ген BCL6, тогда как при транслокации t(3;14)(p14.1;q32) в случаях лимфоцитомы реарранжирован ген FOXP1.

#### Терапия

При выборе оптимальной тактики терапии учитываются нозологическая принадлежность



Рис. 234. Компьютерная томограмма того же больного. Зоны опухоли выделены красным цветом.



Рис. 236. Лимфома из клеток маргинальной зоны с трансформацией в В-крупноклеточную лимфосаркому.

Внешний вид больного.

опухоли, распространенность процесса в орбите и за ее пределами, наличие неблагоприятных прогностических факторов, а также степень и обратимость поражения глазных функций.



Рис. 237. Тот же больной после лечения.

Хирургический подход в лечении лимфом орбиты себя не оправдал – после полного удаления опухоли локальные и системные рецидивы возникают у 75–100% больных в короткие сроки [11].

Традиционно при выборе терапевтической тактики всех первичных лимфатических опухолей орбиты предпочтение отдавалось лучевой терапии, которая обеспечивает хороший местный эффект, но не предотвращает экстраорбитальные рецидивы. Так, в случаях лимфоцитомы при суммарной очаговой дозе 30–40 Гр общий ответ составляет почти 100% [12, 13], в то же время экстраорбитальные или контрлатеральные рецидивы отмечаются у 23 и 36% больных в течение первых пяти и десяти лет соответственно [14].

При других, более агрессивных нозологических формах ЛТ не обеспечивает продолжительного локального контроля, и безрецидивная выживаемость существенно ниже.

Кроме того, проведение лучевой терапии сопровождается развитием различных видов как ранних, так и поздних осложнений почти у половины больных, снижающих качество жизни.

Химиотерапия в лечении лимфом орбиты обычно использовалась при развитии системного рецидива, либо в случаях исходно генерализованного процесса. Обычно в этих случаях применялись антрациклинсодержащие СНОР и СНОР-подобные курсы. В последние годы показана эффективность флударабина в лечении экстранодальных форм лимфомы из клеток маргинальной зоны в режиме монотерапии или в составе ПХТ. Так, после 6 курсов химиотерапии, включающей флударабин и митоксантрон, стойкие ремиссии достигнуты в 100% случаев при среднем сроке наблюдения 4,5 года [15]. Наш опыт применения флударабина, митоксантрона и циклофосфана у больных лимфоцитомой орбиты подтверждает это.

Ритуксимаб в качестве монотерапии лимфоцитом орбиты позволяет получить полные или частичные ремиссии, но обычно они непродолжительные. Более перспективным представляется его сочетание с различными режимами химиотерапии. [16]

Выбор лечебной программы в тех случаях, когда нозологически лимфатическая опухоль представлена агрессивными вариантами (лимфома из клеток мантийной зоны, диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, Т-клеточные лимфомы, лимфома Беркитта и др.) осуществляется согласно принятым для каждой из них протоколам и предполагает обязательное про-



ведение полихимиотерапии с возможной консолидацией лучевой терапией.

### Прогноз

Благоприятный: при лимфоцитомах орбиты проведение химио-лучевого лечения позволяет достигнуть полных многолетних ремиссий. Прогноз при других нозологических формах с поражением орбиты не отличается от нодальных аналогов.

## Первичные лимфатические опухоли щитовидной железы

Первичные лимфомы щитовидной железы – достаточно редкая гетерогенная группа опухолей, по разным данным составляет 1–8% случаев всех злокачественных новообразований железы и 2% экстранодальных лимфом [1, 2]. Приблизительно в 70% ее поражение носит первичный характер, в 30% – вторичный [3]. В Европе и Америке в 50–70% случаев выявляется диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, в 27–30% – лимфоцитома (MALT-лимфома), гораздо реже – лимфома Беркитта, Т-клеточные лимфомы [4]. В то же время в Японии 80% первичных поражений железы составляют лимфоцитомы.

Вторичное вовлечение щитовидной железы описано при лимфоме Беркитта, В-крупноклеточной, периферической Т-клеточной лимфосаркомах, волосатоклеточном лейкозе, НК-клеточном лейкозе [3].

### Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома щитовидной железы

**Эпидемиология.** Лимфосаркома щитовидной железы чаще встречается у женщин, соотношение мужчин/женщин 1/2–8, средний возраст – 57–65 лет [2, 5]. 60% диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы представлена вариантом *de novo*, 40% – саркомной трансформацией лимфоцитомы [6].

**Клиника.** В 100% первичного поражения железы основным клиническим проявлением является ее увеличение (зоб), проявляющееся деформацией шеи. По мере роста опухоли появляется симптоматика сдавления окружающих органов: осиплость голоса (50–60%), стрidor (10–20%), диспноэ (10–40%), дисфагия (30–45%) [2,5]. В большинстве случаев выявляется эутиреоз, у 40% – гипотиреоз [4]. В 80% случаев выявляются локализованные стадии заболевания (IЕ–IIЕ) [2]. На момент установления диагноза почти половина пациентов со IIЕ стадией имеют поражение средостения [5]. В-симптомы определяются у 40% больных, повышение лактатдегидрогеназы – у 50% пациентов. Мо-

ноклональная секреция выявляется у 8–10% больных [4].

**Диагностика** Диагноз устанавливается на основании гистологического, цитологического, иммунофенотипического/иммуногистохимического, цитогенетического исследований биоптата железы. Гистологический материал, как правило, получают при открытой биопсии железы. При регионарной лимфоаденопатии выполняется биопсия лимфоузла. Размеры опухоли оцениваются по результатам ультразвукового исследования, компьютерной томографии, сцинтиграфии с галлием. При этом выявляют, как правило, множественные гипоехогенные образования в обеих долях железы. У всех больных необходимо исследование уровня тиреоидных гормонов (Т3, Т4, ТТГ) [5].

**Морфология.** Рисунок строения железы полностью или частично стерт за счет диффузной пролиферации крупных атипичных клеток с выраженными признаками полиморфизма и атипизма – визуализируются: ядро неправильной формы с уродливыми ядрышками, цитоплазмолалия (рис. 238, 239).

В отпечатках выявляются саркомные клетки с крупными уродливыми ядрами с волокнистой или бластной структурой хроматина, множественными разновеликими нуклеолами. Выражен клеточный полиморфизм и атипизм.

**Иммунофенотип.** Иммунофенотип соответствует наблюдаемому при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме, пролиферативная активность превышает 50%.

**Цитогенетика.** Специфических хромосомных

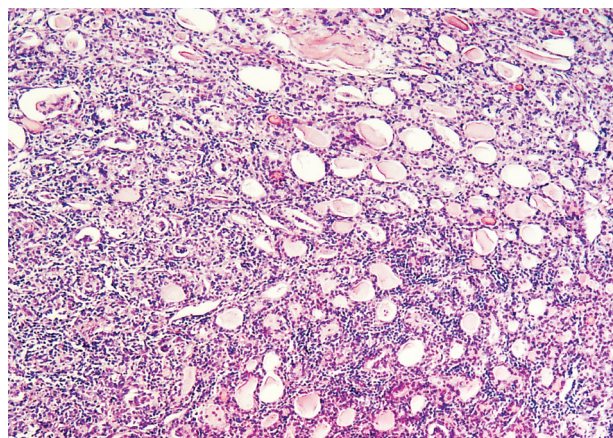


Рис. 238. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома щитовидной железы. Гистологический срез биоптата щитовидной железы (мал. ув.).

Массивная лимфоидная инфильтрация, проникающая между фолликулами органа.

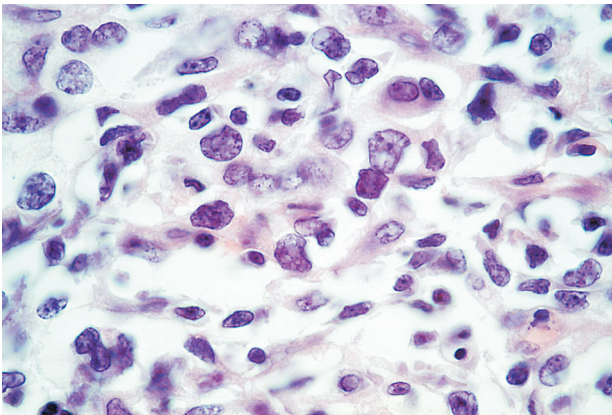


Рис. 239. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома щитовидной железы. Тот же препарат (б. ув.).

Инfiltrат представлен смесью крупных и мелких лимфоидных клеток. Крупные клетки имеют светлые ядра и мелкие полиморфные ядрышки.

аббераций нет. Для установления диагноза диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы необходимо отсутствие таких цитогенетических маркеров как транслокаций  $t(8;14)(q24;q32)$ ,  $t(8;22)(q24;q11)$ ,  $t(2;8)(p12;q24)$ , патогномоничных для лимфомы Беркитта,  $t(11;14)(q13;q32)$ , типичной для лимфомы из клеток мантийной зоны. Как и при других вариантах диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы, часто выявляются комплексные нарушения кариотипа.

**Лечение.** Химиотерапия по программе СНОР с последующей лучевой терапией позволяет достигнуть ремиссии у большинства больных [2, 5]. Активная хирургическая тактика оправдана только при наличии выраженных признаков сдавления опухолью жизненно важных органов [2, 7].

**Прогностические факторы.** При лечении по программе СНОР и СНОР-подобными курсами 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 85–90%, 5-летняя общая выживаемость приближается к 100% [5]. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: возраст старше 66 лет, генерализованные стадии заболевания, наличие симптомов сдавления в дебюте заболевания, вовлечение средостения; повышение ЛДГ, большие размеры первичной опухоли (по типу bulky disease) [8].

Показано, что лимфоцитомы в стадии саркомной трансформации, как правило, диагностируются на более поздней стадии и имеют худший прогноз по сравнению с В-крупноклеточными лимфосаркомами. Так, только 20% пациентов с лимфоцитомой в стадии трансформа-

ции имели 1Е стадию, по сравнению с 65% больными с В-крупноклеточной лимфосаркомой de novo. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 25% и 75% соответственно [5,9].

#### **Лимфоцитома щитовидной железы**

Лимфоцитома щитовидной железы – зрелоклеточная лимфатическая опухоль, развивающаяся из мукозоассоциированной лимфоидной ткани и характеризующаяся медленным, относительно доброкачественным течением и хорошим прогнозом [5].

**Эпидемиология.** В большинстве случаев болеют женщины, средний возраст 60–65 лет [2, 5]. Лимфоцитома щитовидной железы в 65–80% случаев ассоциирована с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото [1].

**Патогенез.** В норме в паренхиме щитовидной железы лимфоциты отсутствуют. Появление лимфоидной инфильтрации наблюдается при воспалительных процессах, чаще аутоиммунных. Деструктивные изменения эпителия при аутоиммунном тиреоидите нарастают постепенно, длительно поддерживается воспалительная реакция, нарастает инфильтрация, как правило, В-лимфоцитами, которые делятся, созревают и дифференцируются непосредственно в ткани железы [5].

**Клиника.** Большинство больных имеют 1Е стадию заболевания по классификации Ann Arbor [4]. У 40–50% пациентов наблюдается трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфосаркому [6]. У всех пациентов с лимфоцитомой выявляется гипотиреоз. Симптомы интоксикации и признаки активности опухолевого процесса отсутствуют [4].

**Диагностика.** Диагноз устанавливается на основании исследования гистологического материала, полученного при открытой биопсии.

**Морфология.** В гистологическом препарате выявляется феномен колонизации реактивных фолликулов – внедрение опухолевых клеток в светлые центры размножения. В дальнейшем отмечается слияние инфильтратов с образованием больших фокусов поражения и исчезновением фолликулов. Клетки centrocyteподобного типа мелкого и среднего размера с неправильным контуром ядерной мембраны, умеренно плотным хроматином, слабо заметным ядрышком и относительно обильной бледноокрашенной цитоплазмой. В части случаев наблюдается плазмочитарная дифференцировка. Также характерно наличие лимфоэпителиальных поражений за счет инвазии опухолевых лимфоцитов в железы с последующим разрушением эпителиальных структур. Может быть небольшая



примесь более крупных клеток типа центробластов и иммунобластов.

В отпечатках клеточный состав представлен зрелыми лимфоцитами – мелкими клетками с темными пикнотичными ядрами, с гомогенной структурой хроматина и характерными трещинами в ядре.

При саркомной трансформации в гистологическом препарате определяется пролиферация крупных анаплазированных клеток с выраженными признаками атипизма с уродливыми неправильной формы ядрами и гетерогенными по форме ядрышками. В отпечатках выявляются крупные опухолевые клетки с выраженным атипизмом и полиморфизмом с большими ядрами с гомогенной волокнистой структурой хроматина, неправильной формы ядрышками, характерна цитоплазматическая и присутствие митозов.

**Иммунофенотип.** Опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные маркеры: (CD19+, 20+, 22+, 79a+, FMC7+), slg+ (IgM+, IgD+/-), CD10-, 5-, 23-, 43-, 103-, циклин D1-. Антигены активации и пролиферации, как правило, не выявляются либо определяются в небольшом числе клеток.

**Цитогенетика.** В 30% случаев выявляются специфические для MALT-лимфом хромосомные aberrации – у большинства больных транслокация t(11;18)(q21;q21), реже – t(14;18), t(1;14) и перестройки IgH.

**Лечение.** Лечение флударабином (FC-флударабин+циклофосфан, FM – флударабин+митоксантрон, FMC – флударабин+митоксантрон+циклофосфан) позволяет достигнуть ремиссии у большинства больных MALT-лимфомой. Большинство рецидивов оказываются химиочувствительны к флударабинсодержащим курсам при повторном его использовании [5]. Возможно сочетание химиотерапии с моноклональными антителами (мабтерой).

**Прогноз.** Прогноз благоприятный: 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 95–100%, 5-летняя общая выживаемость приближается к 100% [4]. К хорошим прогностическим факторам относят наличие опухоли в пределах железы (IE стадии), отсутствие симптомов сдавления, размер опухоли менее 10 см, отсутствие очагов некроза в ткани опухоли [5, 8].

### Первичные лимфатические опухоли легких

Первичные лимфатические опухоли легких – редкая гетерогенная группа лимфом, встречающаяся в 1% случаев всех экстранодальных лимфатических опухолей [1,2].

В 85–90% случаев лимфатических опухолей легких выявляется лимфоцитомы (MALT-лимфома по ВОЗ классификации) [3,4]. Вторичное поражение легких может иметь место при генерализации лимфоцитомы селезенки, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, лимфогранулематозе, CD 30+, ALK+ анаплазированной лимфоме, периферический Т-клеточной лимфоме.

### Лимфоцитомы легкого

Лимфоцитомы легкого – зрелоклеточная лимфатическая опухоль, развивающаяся из мукозоассоциированной лимфоидной ткани и характеризующаяся медленным (доброкачественным) течением, хорошим прогнозом и высокой химиочувствительностью [2].

**История.** Впервые MALT-лимфома легкого описана Bienenstock в 1973 году [5].

**Патогенез.** В норме в паренхиме легкого отсутствует лимфоидная ткань. В связи с этим MALT-лимфомы развиваются на фоне воспалительных изменений, чаще аутоиммунного генеза, либо из мукозоассоциированной ткани бронхов [6].

**Эпидемиология.** Заболевание чаще выявляется у больных 60–70 лет с одинаковой частотой у мужчин и женщин [1]. В 25% случаев лимфоцитомы легкого развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, чаще – болезни Шегрена [7, 8].

**Клиника.** Может выявляться как одностороннее, так и двухстороннее поражение легочной ткани. Большинство больных с MALT-лимфомой имеют IE стадию заболевания по классификации Ann Arbor [1]. У 10% больных наблюдается трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому [4].

У большинства больных отмечается бессимптомное течение. Заболевание выявляется при случайном обследовании. Реже заболевание проявляется сухим кашлем, одышкой, болями в грудной клетке. При рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной полости визуализируются инфильтративное и/или очаговое, одно- или двухстороннее поражение легочной ткани. Симптомы интоксикации и признаки активности опухолевого процесса отсутствуют [1].

**Диагностика.** Диагноз устанавливается на основании гистологического материала, полученного при трансбронхиальной биопсии или при торакоскопической или открытой (торакотомии) биопсии легкого.

**Морфология.** В гистологическом препарате выявляется феномен колонизации реактив-

ных фолликулов – внедрение опухолевых клеток в светлые центры размножения. В дальнейшем отмечается слияние инфильтратов с образованием больших фокусов поражения и исчезновением фолликулов. Клетки centrocyte-подобного типа мелкого и среднего размера с неправильным контуром ядерной мембраны, умеренно плотным хроматином, слабозаметным ядрышком и относительно обильной бледноокрашенной цитоплазмой. В части случаев наблюдается плазмочитарная дифференцировка. Также характерно наличие лимфоэпителиальных поражений за счет инвазии опухолевых лимфоцитов в железы с последующим разрушением эпителиальных структур. Может быть небольшая примесь более крупных клеток типа centroblast-ов и иммунобластов (рис. 240, 241).

В отпечатках клеточный состав представлен лимфоцитами – мелкими клетками с темными пикнотичными ядрами, с гомогенной структурой хроматина и характерными трещинами в ядре и пролимфоцитами – более крупными клетками со светлыми ядрами, в которых видны (иногда очень отчетливо) ядрышки.

При саркомной трансформации в гистологическом препарате определяется пролиферация крупных анаплазированных клеток с выраженными признаками атипизма с уродливыми неправильной формы ядрами и гетерогенными по форме ядрышками. В отпечатках выявляются крупные опухолевые клетки с выраженным атипизмом и полиморфизмом с большими ядрами с гомогенной волокнистой структурой хромати-

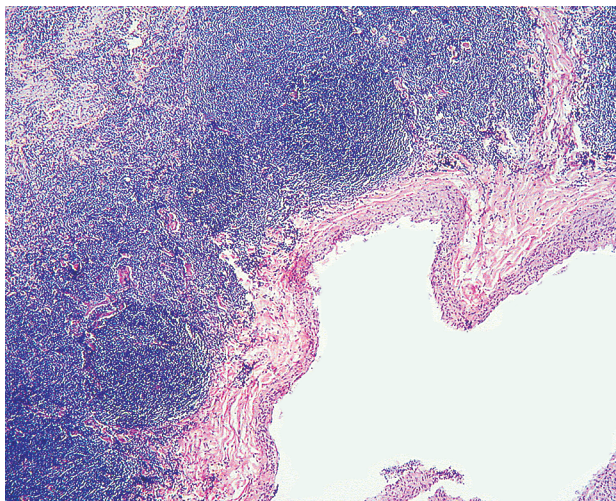


Рис. 240. Лимфоцитома легкого. Гистологический препарат биоптата легкого (мал. ув.). Объемная плотная лимфоидная инфильтрация нодулярного строения.

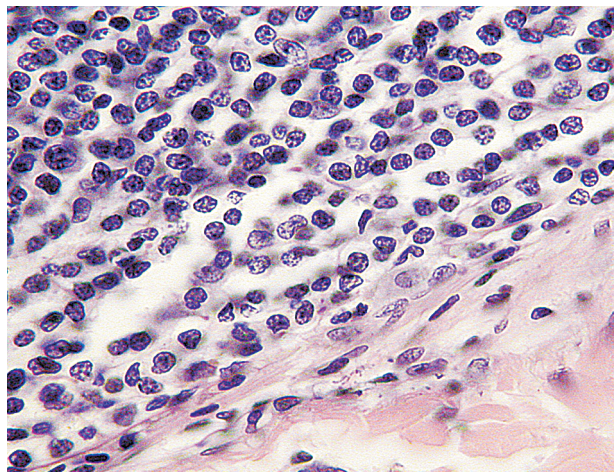


Рис. 241. Лимфоцитома легкого. Тот же препарат (б. ув.).

Клеточный состав пролиферата представлен однотипными лимфоидными клетками с плотными ядрами.

на, неправильной формы ядрышками, характерна цитоплазматическая митозы.

**Иммунофенотип.** Опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные маркеры: (CD19+, 20+, 22+, 79a+, FMC7+), slg+ (IgM+, IgD+/-), CD10-, 5-, 23-, 43-, 103-, циклин D1-. Антигены активации и пролиферации, как правило, не выявляются либо определяются в небольшом числе клеток.

**Цитогенетика.** В 30% случаев выявляется транслокация t(11;18)(q21;q21) [9].

**Лечение.** Лечение флударабином (FC-флударабин+циклофосфан, FM – флударабин+митоксантрон, FMC – флударабин+митоксантрон+циклофосфан) позволяет достигнуть ремиссии у большинства больных MALT-лимфомой. Большинство рецидивов оказываются химиочувствительными к флударабинсодержащим курсам при повторном его использовании [10]. Возможно сочетание химиотерапии с моноклональными антителами (мабтерой) [1].

**Прогноз.** Прогноз благоприятный: 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 85%, 5-летняя общая выживаемость приближается к 100% [9].

#### Лимфосаркома легкого

В большинстве случаев диагностируется диффузная В-крупноклеточная, реже анаплазированная Т-клеточная лимфосаркома и др. [11]. Часто наблюдается вторичное поражение легочной ткани при первичной медиастинальной лимфосаркоме, лимфогранулематозе, диффузной В-крупноклеточной лимфоме, периферической Т-клеточной, лимфобластной, CD30+, ALK+/- – анаплазированной лимфоме [12].



**Эпидемиология.** Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома легких выявляется у больных 60–70 лет с одинаковой частотой у мужчин и женщин [1].

**Клиника.** В отличие от лимфоцитомы чаще выявляется двухстороннее поражение легких с вовлечением регионарных лимфоузлов (IIЕ стадия). Бессимптомное течение, как правило, не встречается. У большинства больных определяются неспецифические для лимфом «легочные» симптомы: кашель, одышка, реже боли в грудной клетке, кровохарканье, специфический плеврит. В-симптомы могут появляться при большом объеме поражения легочной ткани или диссеминации процесса [1].

**Морфология.** В гистологических препаратах обычно выявляется массивная диффузная инфильтрация легочной паренхимы атипичными крупными лимфоидными клетками, которые, как правило, нарушают нормальную структуру ткани легкого.

В отпечатках субстрат опухоли представлен лимфосаркомными клетками с бластной, волокнистой или лимфоидной структурой хроматина.

**Иммунофенотип.** При диффузной В-крупноклеточной лимфоме опухолевые клетки клональны по легким цепям иммуноглобулина, экспрессируют В-клеточные маркеры: (CD 19+, 20+, 22+, 79a+, FMC7+), CD10-/+, bcl-6-/+, bcl-2-/+, CD5-, CD23-, CD43-, циклин D1-, пролиферативная активность (Ki-67) >50%.

**Цитогенетика.** Диагноз ДВККЛ устанавливается методом исключения других заболеваний: не выявляются транслокации t(11;14), t(8;14)(q24;q32) и варианты перестройки гена с-тус, характерные для лимфомы из клеток мантийной зоны и лимфомы Беркитта соответственно. В редких случаях, при саркомной трансформации лимфоцитомы легкого, может определяться транслокация t(11;18)(q21;q21).

**Лечение.** Применяют СНОР и СНОР-подобные курсы (6–8 курсов). При диффузной В-крупноклеточной лимфоме возможно сочетание с ритуксимабом.

**Прогноз.** К факторам плохого прогноза относятся двустороннее поражение легких, саркомная трансформация лимфоцитомы.

### Первичные лимфатические опухоли желудка

Первичные лимфатические опухоли составляют до 5% всех злокачественных опухолей желудка, занимая второе место после аденокарциномы [1]. Представляя собой самую частую и наиболее изученную группу лимфатических опу-

холей, первичные лимфомы желудка служат диагностическим и лечебным прототипом для изучения всех экстранодальных лимфом. Почти все первичные лимфатические опухоли желудка В-клеточной природы. В литературе встречаются единичные описания первичных Т-клеточных лимфом желудка. Лимфатические опухоли желудка в зависимости от частоты встречаемости можно представить следующим образом (согласно ВОЗ классификации) [2]:

В-клеточные лимфатические опухоли желудка:

- первичная диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома желудка (80–90%);
- первичная лимфома желудка из клеток маргинальной зоны (менее 10%);
- лимфома Беркитта с первичным поражением желудка (менее 1%);
- лимфома мантийной зоны с первичным поражением желудка (единичные описания);
- первичная фолликулярная лимфома желудка (единичные описания);
- экстрамедуллярная плазмацитома желудка (единичные описания).

Т-клеточные лимфатические опухоли желудка: (единичные описания HTLV-1 позитивная, анаплазированная крупноклеточная и др.).

Таким образом, под понятием «лимфома желудка» объединена большая гетерогенная группа лимфатических опухолей с различной клинической картиной, морфологией, ответом на терапию и прогнозом. Кроме того, существует большая группа хронических заболеваний слизистой желудка с выраженным воспалительным лимфоцитарным компонентом (псевдолимфомы), которые при обычном морфологическом исследовании иногда трудно отличимы от истинных лимфатических опухолей. С другой стороны, клиническая картина всех лимфатических опухолей желудка неспецифична и может протекать под «маской» хронического гастрита, язвенной болезни желудка или других доброкачественных и злокачественных новообразований. Поэтому обследование больного с диагнозом «лимфома желудка» должно включать в себя помимо осмотра и рутинных исследований, иммунохимический анализ крови и мочи; компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости, малого таза; ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов, щитовидной железы, средостения (+ЭХО-КГ), брюшной полости, малого таза; трепанобиопсию костного мозга и миелограмму; эзофагогастродуоденоскопию (желательно с видеозаписью) со множественной биопсией пораженной

слизистой желудка для проведения цитологического, гистологического, гистохимического, цитогенетического и молекулярно генетического исследования; колоноскопия; пассаж бария по тонкой кишке; осмотр гинеколога для женщин. Аналогичное обследование должно быть проведено в случае оперативной резекции опухоли желудка.

### **Лимфоцитомы желудка**

(классификация А.И. Воробьева)

(В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны с первичным поражением слизистой желудка; MALT- лимфома; классификация ВОЗ).

Впервые концепция мукозоассоциированных лимфатических опухолей предложена Исааксоном в 1983 г. Помимо лимфатических опухолей, поражающих лимфоузлы, костный мозг, тимус и селезенку, была выделена группа лимфом, возникающих в лимфатической ткани, ассоциированной с эпителием (лимфомы мукозоассоциированной лимфатической ткани – мальтомы). Эти опухоли отличались своими клиническими, морфологическими, генетическими характеристиками, а также ответом на терапию и прогнозом. Первично лимфоцитомы возникают из В-лимфоцитов, с фенотипом маргинальной зоны, ассоциированных с эпителием желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, конъюнктивы и орбиты, мочеполовой системы, экзокринных и эндокринных желез, кожи, серозных полостей, сосудов, оболочек мозга. Характерен медленный локальный рост с последующей региональной диссеминацией и в другие экстранодальные зоны [10].

До половины всех лимфоцитом первично возникают в слизистой желудка. Составляя до 10 % всех первичных лимфатических опухолей желудка, лимфоцитомы занимает второе место после первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы.

**Клиническая картина.** Обычно лимфоцитомы желудка встречается у пациентов старше 50 лет, при равном соотношении мужчин и женщин. Клиническая картина обычно многолетняя, неспецифична и напоминает течение хронического гастрита или язвенной болезни желудка. При эндоскопическом исследовании на фоне хронического гастрита выявляются обычно плоские участки инфильтрированной слизистой, утолщенные желудочные складки с одиночными или множественными эрозиями и язвенными дефектами. Чаще поражаются дистальные отделы желудка без признаков стеноза, выраженного экзофитного роста. Характерен мультифокальный, подслизистый рост, поэтому визуальная

эндоскопическая оценка распространения опухоли часто необъективна. Для уточнения масштаба поражения желудка, глубины инвазии опухоли, состояния регионарных лимфоузлов без оперативного вмешательства помогает эндосонография желудка. Эндосонографически стенка желудка 5-слойная и четко соответствует анатомическим слоям. Для лимфоцитомы характерны инвазия глубже подслизистого слоя, вовлечение регионарных лимфоузлов, в отличие от хронического гастрита.

### **Морфология. Генетика**

Морфологически опухоль представлена диффузным солидным лимфоидным инфильтратом из лимфоцитов небольшого размера с плотным хроматином, малозаметным ядрышком, небольшим ободком цитоплазмы (рис. 243–246). Возможны выявление резидуальных лимфоидных фолликулов (см. рис. 243), признаки плазмодифференцировки опухолевых лимфоцитов, а также инвазия и разрушение эпителиальных структур по типу лимфоэпителиальных повреждений (см. рис. 246). Иммунофенотипически опухолевые клетки экспрессируют фенотип лимфоцитов маргинальной зоны (поверхностный иммуноглобулин, CD20+ и 79a+) и негативны к CD34, TdT, CD5, CD10, CD23 и циклину D1. Обращает внимание невысокий уровень пролиферативной активности (Ki-67 до 20%). Возможно обнаружение в опухоли фокусов роста лимфоидных клеток более крупного размера с повышенной пролиферативной активностью, т.е. черт трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфосаркому [6]. Клональность по легким цепям при гистохимическом исследовании, а также обнаружение моноклона методом ПЦР не являются подтверждающими опухолевое происхождение методами, т.к. лимфоциты части хронических лимфоцитарных гастритов могут быть клональны.

Цитогенетически до 30% случаев выявляется транслокация t(11;18)(q21;q21), реже t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21), трисомия 3, 18 хромосомы и т.д. Обнаружение этих поломок является достоверным подтверждением опухолевого поражения. [11]

**Лечение.** Лимфоцитомы желудка – курable заболевание, даже без применения расширенной гастрэктомии. Современные методы ПХТ и лучевой терапии позволяют добиться до 90% 5-летней безрецидивной выживаемости. Эффективно использование аналогов пуринов (флударабин) в сочетании с моноклональными антителами (ритуксимаб). [12] Перед началом терапии важно четко доказать, что лим-



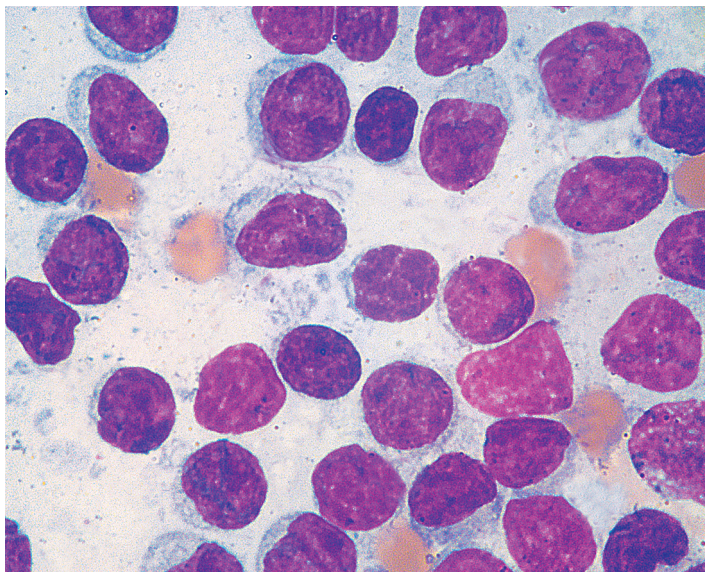


Рис. 242. Лимфоцитома желудка. Отпечаток опухоли желудка (имм.). Субстрат опухоли представлен однотипными малыми лимфоцитами и единичными пролимфоцитами.

Рис. 243. Лимфоцитома желудка. Гистологический срез стенки желудка (мал. ув.). Массивная лимфоцитарная инфильтрация всех слоев стенки желудка, в толще которой видны реактивные фолликулы.

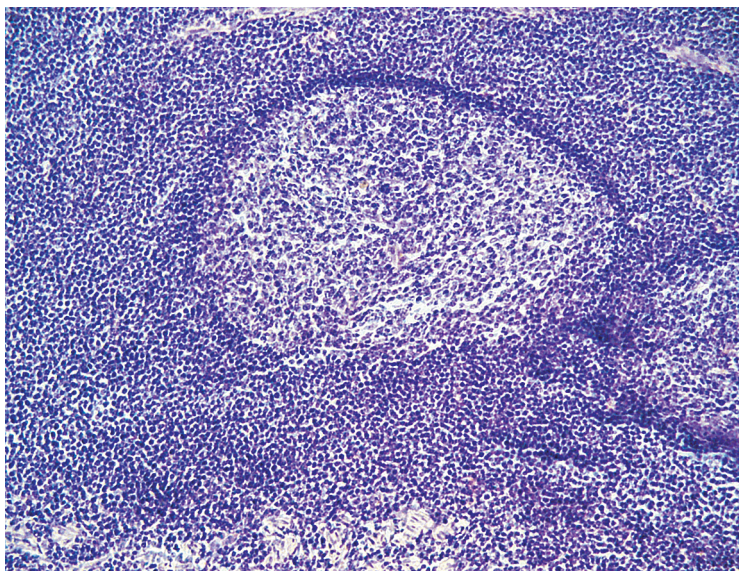
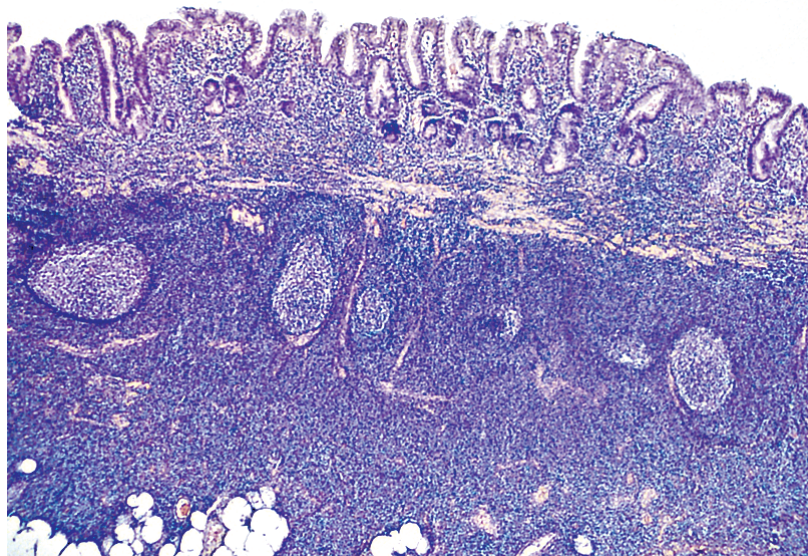


Рис. 244. Лимфоцитома желудка. Тот же препарат, реактивный фолликул под большим увеличением (мал. ув.). Виден широкий центр размножения, окруженный плотным кольцом мантии и широкой маргинальной зоны.



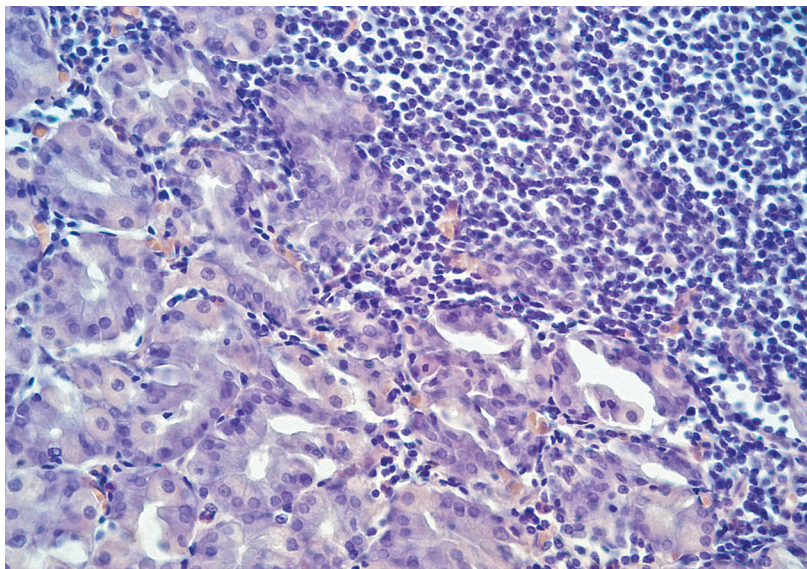
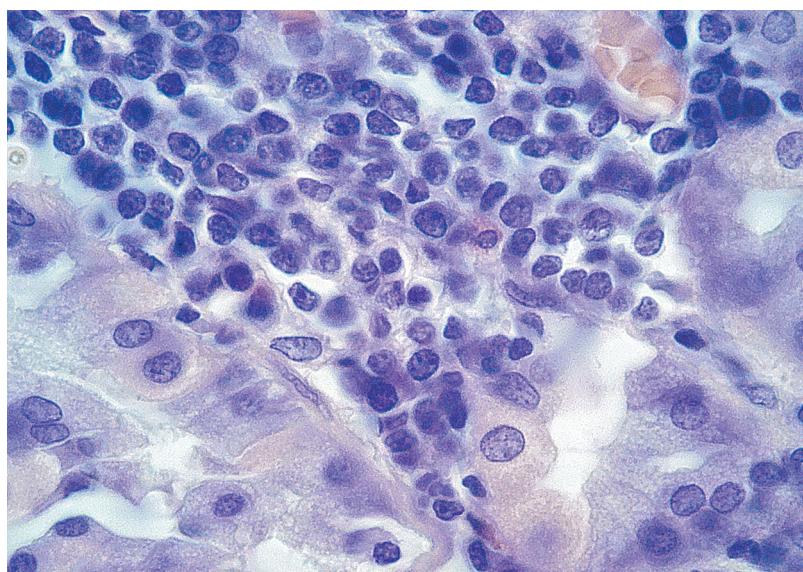


Рис. 245. Лимфоцитома желудка. Тот же препарат (мал. ув.). Из собственной пластинки слизистой оболочки опухолевый инфильтрат проникает между железистыми структурами желудка.

Рис. 246. Лимфоцитома желудка. Тот же препарат (б. ув.). Инфильтрат представлен однотипными лимфоидными клетками с плотными ядрами. Внизу слева и справа – железистая ткань.



фоидная инфильтрация желудка имеет опухолевое происхождение. Для этого необходимо использовать весь имеющийся арсенал: эндоскопическая и эндосонографическая характеристика, морфологическая картина, результаты цитогенетических и молекулярно-генетических исследования. Это помогает четко дифференцировать лимфоцитарное воспаление в стенке желудка при хроническом хеликобактерном гастрите, которое может маскироваться под истинную лимфоцитому. В противном случае больные с гастритом могут неоправданно подвергаться хирургическому или химиолучевому лечению. С другой стороны, неверно установленный диагноз лимфоцитомы желудка и эффективная антихеликобактерная терапия в этом случае дадут ложные основания думать о возмож-

ности излечения лимфатической опухоли антибиотиками.

В сложных диагностических случаях, а также при невозможности провести весь объем исследований рационально проведение 4-компонентной антибактериальной терапии (омез 20 мг 2 раза 3 нед.; де-нол по 1 таб. 4 раза в день 3 нед.; клацид по 500 мг 2 раза в день 1 нед.; амоксициллин 500 мг 3 раза в день 1 нед.). При хроническом хеликобактерном гастрите она приведет к регрессии лимфоцитарной инфильтрации, а при лимфоцитоме будет неэффективна. [13]

#### **Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома желудка**

**Клиническая картина.** Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома является самой ча-



стой лимфатической опухолью желудка. Чаще болеют женщины с широким возрастным диапазоном, но в целом группа больных моложе, чем при аденокарциноме желудка. Анамнез заболевания короткий, в клинической картине доминирует быстро прогрессирующий болевой синдром, часто связанный с приемом пищи. Почти у 20% больных можно обнаружить «В-симптомы» (снижение веса, потливость, повышение температуры тела). Клиническое течение заболевания может осложняться желудочным кровотечением, непроходимостью и крайне редко перфорацией или пенетрацией стенки желудка. [3]

При осмотре больного характерно отсутствие признаков периферической лимфоаденопатии, увеличения миндалин, гепатоспленомегалии. Основная масса опухоли связана с поражением стенки желудка и регионарных лимфатических узлов, которые часто пальпируются в виде плотного, малоподвижного и болезненного образования в эпигастральной области. Ранняя клиническая диссеминация не характерна, а наличие ее признаков на момент осмотра должно заставить задуматься о первичном поражении желудка.

**Диагностика.** В лабораторных показателях крови следует обратить внимание на признаки железодефицитной анемии, небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение РОЭ. У трети больных повышен уровень ЛДГ. Не характерны признаки моноклональной секреции иммуноглобулинов в сыворотке крови и мочи, а также вовлечение костного мозга по результатам трепанобиопсии и миелограммы.

Основной метод диагностики лимфатических опухолей желудка – эзофагогастродуоденоскопия со множественной биопсией пораженной слизистой. При эндоскопическом исследовании в большинстве случаев первичной лимфосаркомы желудка выявляется обширное инфильтративно-язвенное поражение дистальных отделов желудка. Стенка желудка малоподвижная, плотная при инструментальной пальпации, контактно кровоточива и легко фрагментируется при биопсии. Язвенные дефекты, расположенные на инфильтрированном фоне, обычно множественные, больших размеров, неправильной формы, покрыты фибрином с примесью гематина. Возможны массивный экзофитный рост, циркулярная инфильтрация выходных отделов с формированием стеноза. Перистальтика в зонах инфильтрации отсутствует. В желудке большое количество застойного содержимого. В целом эндоскопическая картина неспецифична и без про-

ведения морфологического исследования не отличима от наблюдаемой при аденокарциноме. Обращает внимание быстрый (чем при аденокарциноме) рост инфильтративного поражения слизистой желудка при динамическом наблюдении, но и этот признак неспецифичен. Характерен подслизистый и часто мультифокальный характер роста лимфосаркомы. Поэтому при обычном эндоскопическом исследовании истинные размеры поражения оценить сложно. В оценке распространения и глубины поражения стенки желудка, состояния регионарных лимфоузлов и признаков прорастания соседних органов эффективна эндосонография желудка, которая по своим возможностям превосходит обычное ультразвуковое исследование и компьютерную томографию [4]. По результатам обследования опухоль в большинстве случаев локальна и ограничена желудком или регионарными лимфоузлами (стадии E1 или E2 по модифицированной системе стадирования Ann-Arbor) [5].

**Морфология. Генетика.** Цитологическое исследование биоптатов пораженной слизистой обязательно. При просмотре препарата обращает внимание доминирование лимфоидных элементов на фоне отдельных обрывков железистого эпителия. Клетки лимфосаркомы в два и более раз превышают размеры обычного лимфоцита и, несмотря на признаки атипии и полиморфизма, имеют черты сходства между собой. Характерны округлая форма центрально расположенного ядра, омоложенная структура хроматина с наличием одной или нескольких атипичных нуклеол, узкий голубой или синий ободок цитоплазмы без включений (рис. 248). Затрудняют исследование наличие в препарате соединительнотканых нитей, клетки эпителия (рис. 249), массивный воспалительный нейтрофильный, лимфоцитарный и макрофагальный компонент, разрушенные клетки и детрит.

Гистологически характерно полное стирание строения стенки желудка диффузным опухолевым лимфоидным инфильтратом с разрушением желез. Опухоль образована крупными лимфоидными клетками, в среднем в 2 и более раз превышающими размеры малого лимфоцита (рис. 250–252). Встречаются разные морфологические варианты первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы желудка, аналогично нодальным аналогам: центробластный, иммунобластный, с обилием Т-клеток, анапластический. Однако четкое прогностическое значение данных морфологических вариантов неизвестно.

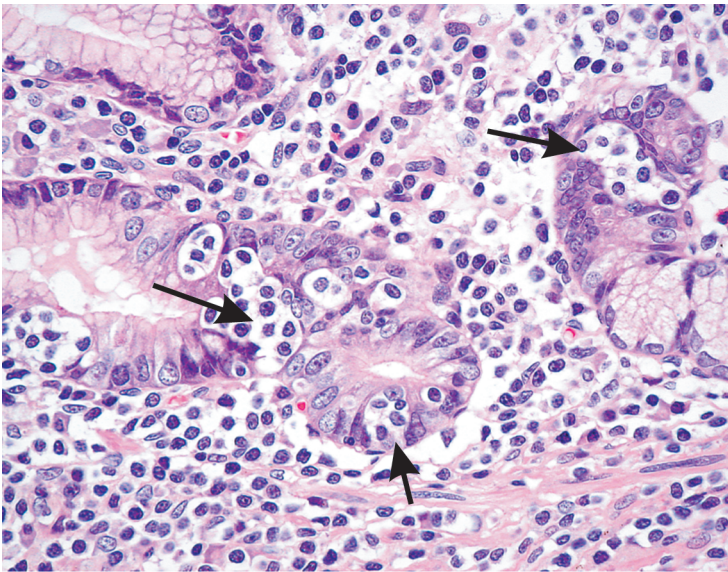


Рис. 247. Лимфоцитома желудка. Гистологический срез гастробиоптата (б. ув.).

Клетки опухоли проникают сквозь базальную мембрану и инфильтрируют железы желудка – лимфоэпителиальные повреждения (указаны стрелкой).

Рис. 248. Лимфосаркома желудка. Отпечаток гастробиоптата (имм.). Субстрат опухоли в отпечатке представлен лимфосаркомными клетками с волокнистой и лимфоидной структурой хроматина. Видны множественные базофильные ядрышки разного размера и формы.

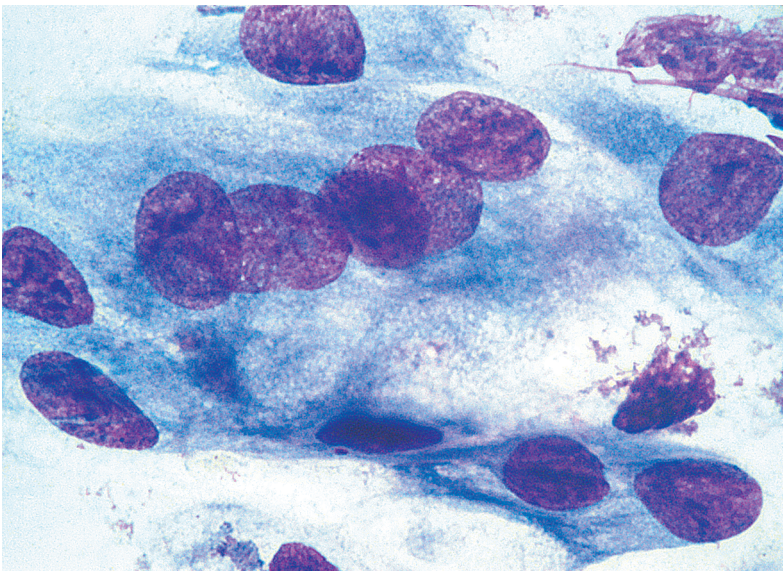
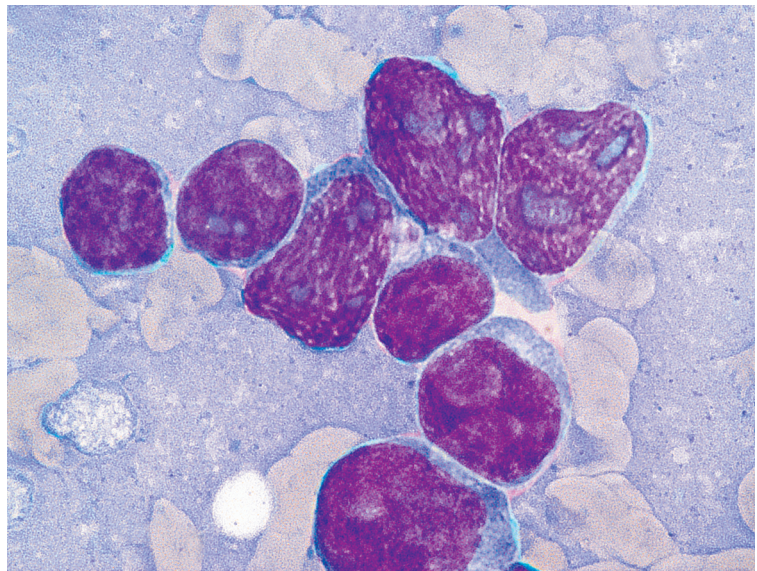


Рис. 249. Лимфосаркома желудка. Тот же препарат (имм.). Эпителий слизистой желудка.



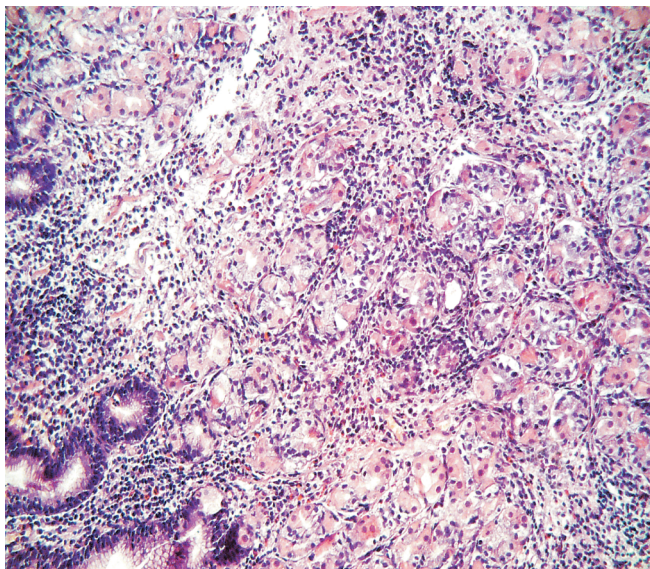


Рис. 250. Лимфосаркома желудка. Гистологический срез стенки желудка (мал. ув.). Массивная лимфоидная инфильтрация слизистой желудка.

Рис. 251. Лимфосаркома желудка. Тот же препарат (мал. ув.). Лимфоидный инфильтрат проникает между желудочными железами и клетками железистого эпителия.

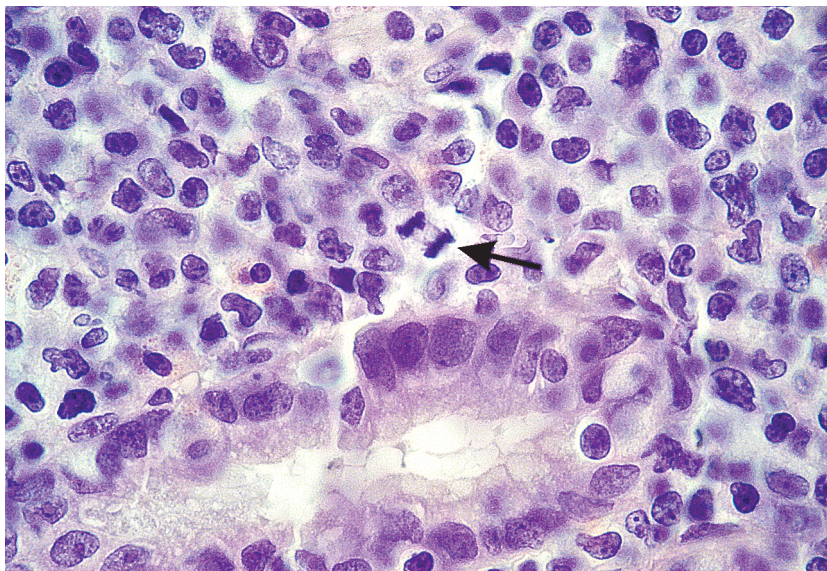
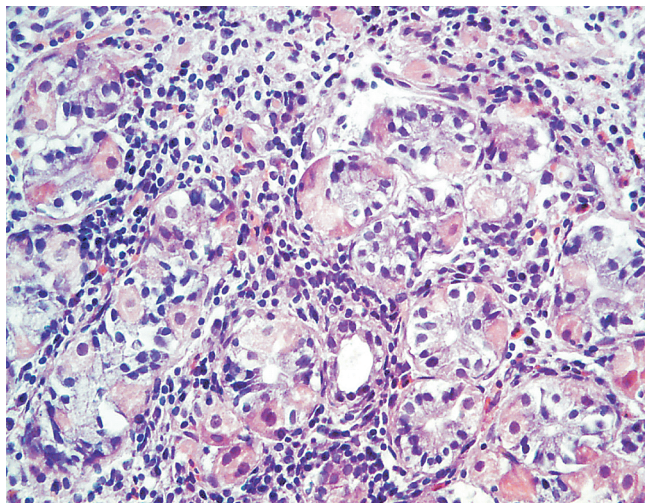


Рис. 252. Лимфосаркома желудка. Тот же препарат (б. ув.). Субстрат опухоли представлен полиморфными атипичными лимфоидными клетками. Виден митоз (отмечен стрелкой).

Иммунофенотип диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы желудка неотличим от диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы лимфатических узлов и характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов – CD 20 или 79a. Не экспрессируются ранние антигены CD 34, TdT, редко CD 5, но суclin D1 всегда отсутствует. Около 50 % диффузных В-крупноклеточных лимфосарком экспрессируют CD 10 и bcl-6, что указывает на их происхождение из центров размножения, имея благоприятное прогностическое значение. В других преобладают антигены активированных лимфоцитов. Пролиферативная активность опухоли высокая, пролиферативный пул, определяемый по Ki-67, колеблется от 40 до 90% и более [6].

Специфических генетических нарушений характерных для диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы желудка, пока не выявлено. Кариологическое исследование также затруднено из-за небольшого количества биопсийного материала, получаемого при обычной эндоскопической биопсии слизистой желудка. Для увеличения объема биопсийного материала возможно проведение эндоскопической резекции слизистой желудка, особенно при экзофитно растущих опухолях, но этот метод пока используется в единичных клиниках. Перспективно использование цитогенетических исследований (in situ гибридизация) на парафиновых срезах, молекулярно-генетических исследований при наличии небольшого количества морфологического материала.

**Дифференциальная диагностика.** В редких случаях возможно первичное поражение желудка лимфосаркомой Беркитта, которая может морфологически успешно маскироваться под диффузную В-крупноклеточную лимфосаркому. Проведение традиционной СНОР-терапии в этих случаях смертельно опасно для больного. Только проведенное кариологическое исследование биоптатов опухоли желудка и выявление специфических для лимфосаркомы Беркитта транслокаций позволяют поставить правильный диагноз, однако эти возможности пока доступны не всем. Выход существует. Следует обратить внимание на молодой возраст больного (обычно до 40 лет), быстрый рост опухоли, ее большую массу, ранние В-симптомы. Уже первое знакомство с цитологическим впечатком эндоскопического биоптата желудка позволяет предположить правильный диагноз в большинстве случаев. Для лимфомы Беркитта харак-

терны признаки базофилии и вакуолизации цитоплазмы, большое количество митозов, выраженная макрофагальная реакция. Высокая пролиферативная активность (до 100%) опухолевых клеток при гистохимическом окрашивании маркером Ki-67 также говорит в пользу диагноза лимфосаркомы Беркитта. Окончательно диагноз устанавливается после обнаружения специфических для лимфомы Беркитта транслокаций – t(8;14), t(2;8), t(8;22). [7]

**Лечение.** Исторически в лечебной тактике диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы желудка можно выделить несколько этапов. Исходно применявшаяся гастрэктомия позволяла в 60% случаев добиться 5-летней безрецидивной выживаемости, если опухоль была ограничена стенкой желудка. Выживаемость значительно (до 25%) снижалась при вовлечении регионарных лимфатических узлов. В дальнейших исследованиях, после резекции, проведение полихимиотерапии (ПХТ) позволило увеличить 5-летнюю безрецидивную выживаемость до 80–85%. Таким образом, очевидной оказалась необходимость проведения ПХТ и одновременно возник вопрос о целесообразности проведения первичной резекции опухоли – операции в большинстве случаев нерадикальной и часто приводящей к снижению качества жизни оперированных больных. В течение последних лет активно изучается эффективность полихимиотерапии в лечении лимфосаркомы желудка без хирургической резекции опухоли. Удастся достичь до 80% 5-летней безрецидивной выживаемости при проведении терапии по программе СНОР (6 курсов), которая не уступает по эффективности комбинированному (хирургия + ПХТ) лечению [8]. У 15–20% больных развивается рецидив, обычно резистентный к проводимой в дальнейшем ПХТ. Большинство больных с рецидивом опухоли исходно составляют прогностически неблагоприятную группу. Это пациенты с большими (более 10 см) размерами опухоли, распространяющейся за пределы стенки желудка в лимфоузлы или прорастающей в соседние органы, наличием В-симптомов, высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток. Становится очевидным, что проведение терапии по схеме СНОР у этой прогностически неблагоприятной группы больных нерационально. Эффективность первично интенсифицированной (например, блоковой терапии NHL BFM, RCHOP, RCHOPE) полихимиотерапии у таких пациентов изучается [9].



### **Первичные лимфатические опухоли тонкого кишечника**

Опухоли в тонком кишечнике встречаются значительно реже, чем в желудке (1.4 случая на 100.000 населения в год), однако каждая пятая имеет лимфоидную природу. Опухоли, первично возникающие из лимфатической ткани тонкого кишечника составляют менее 7% экстра-нодальных лимфом и около 30% лимфом всего пищеварительного тракта. Чаще всего поражается подвздошная кишка и илеоцекальный угол, реже тощая и двенадцатиперстная кишка [1].

Согласно критериям Dawson и Lewin, [2] к первичным лимфомам кишечника относятся случаи, при которых на момент постановки диагноза доминирует клиническая картина, связанная с поражением этого органа, а основная масса опухоли локализована в пределах кишки (стадия IE по Ann-Arbor), регионарных лимфатических узлов брюшной полости или таза (стадия IIE по Ann-Arbor). При наличии признаков вовлечения лимфоузлов выше диафрагмы, селезенки (стадия IIIE по Ann-Arbor), поражения костного мозга и лейкоемизации, а также других экстранодальных очагах (IVE по Ann-Arbor) необходимо исключить вторичное поражение тонкого кишечника при генерализованных лимфомах, а также мультиэкстранодальные поражения [3]. Очаги поражения в органах, связанных с непосредственным лимфатическим дренированием тонкой кишки (брюшина, печень, лимфатические брюшной полости, таза), рационально относить к локальным стадиям. С целью точного стадирования опухоли, помимо осмотра и рутинных клинических исследований, необходимо проведение эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, трепанобиопсии, иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи, ультразвукового и томографического исследования грудной клетки, брюшной полости и малого таза, рентгенологического исследования тонкого кишечника. Возможности интестинальной эндоскопии и эндоскопической видекапсулы в диагностике опухолей тонкой кишки в настоящее время активно изучаются [4].

В сравнении с желудком, лимфомы тонкого кишечника представлены гетерогенным составом не только В-клеточных опухолей, но значительного числа (до 40%) Т и НК-клеточных лимфом, которые усложняют диагностику и определяют худший прогноз. Диагностика лимфом тонкой кишки затруднена не только из-за редкой встречаемости и гетерогенности состава этих опухолей, но и анатомическими особенностями тонкой кишки, которая остается недоступной при стандартных эндоскопических исследованиях.

Имея неспецифическую клиническую картину на ранних стадиях, большинство лимфатических опухолей тонкой кишки диагностируются при появлении осложнений, связанных с непроходимостью, кровотечением или перфорацией кишки. К сожалению, экстренная резекция пораженного участка кишки в обычных хирургических стационарах составляет объективную основу недостатков первичной диагностики лимфом тонкого кишечника. Полученный в таких условиях материал обычно исследуется только гистологически. Отсутствие доступного материала для цитологического, фенотипического, цитогенетического исследования также затрудняет постановку точного диагноза.

Доминирующее число наблюдений, касающихся лечения первичных лимфатических опухолей тонкой кишки, основываются на небольших, гетерогенных и разрозненных во времени группах больных. Потому единого протокола лечения этих опухолей до сих пор нет.

### **В-клеточные лимфатические опухоли тонкого кишечника**

В отличие от желудка, в слизистой тонкого кишечника присутствует организованная лимфатическая ткань, ассоциированная с эпителием (в иностранной литературе MALT – mucosa associated lymphatic tissue), наиболее выраженная в пейеровых бляшках дистальных отделов тонкого кишечника. Аналогичная ткань есть и в других слизистых оболочках и коже. Морфологически она представлена фолликулярными структурами, напоминающими фолликулы лимфоузлов, однако имеет некоторые различия. Между центрами этих фолликулов и эпителием кишечника существует зона смешанного клеточного состава (В-лимфоциты, Т-лимфоциты, макрофаги и дендритические клетки), называемая маргинальной зоной. Через специализированные, с высокой порозностью М-клетки эпителия кишечника в эту зону первично поступают антигены содержимого просвета кишки. В маргинальной зоне происходит первичное представление антигена антигенпрезентирующими клетками В-лимфоцитам маргинальной зоны и центра фолликула и стимуляция последних [9]. Через эфферентные лимфатические сосуды тонкого кишечника стимулированные В-лимфоциты мигрируют в регионарные лимфатические узлы, а затем в грудной лимфатический проток и поступают в системный кровоток. После короткой миграции в периферической крови посредством хоуминг-эффекта В-лимфоциты воз-

вращаются в лимфатическую ткань тонкого кишечника, а, возможно, и в другие слизистые, где подвергаются плазмноклеточной дифференцировке с последующим синтезом и секрецией иммуноглобулинов, в основном класса А. В норме за сутки в просвет тонкого кишечника человека секретируется и фиксируется на слизистых около 2 граммов иммуноглобулина класса А, который обеспечивает местный иммунитет. В целом лимфатическая ткань тонкой кишки по своей массе не уступает лимфатической ткани, сосредоточенной в других органах иммунной системы человека, и является источником широкого спектра лимфопролиферативных процессов.

#### **Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома тонкой кишки**

Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома составляет до 70% всех первичных лимфатических опухолей тонкой кишки. Опухоль может возникать *de novo* или как результат трансформации из других зрелоклеточных лимфом. Заболеваемость у мужчин и женщин значительно не различается, средний возраст больных около 50 лет.

**Клиническая картина. Морфология.** Анамнез заболевания короткий, начальные проявления неспецифичны и характеризуются болями в животе, потерей веса, значительно реже диареей и лихорадкой. Характерно поражение дистальных отделов тонкой кишки (подвздошная, илеоцекальный угол) с развитием картины кишечной непроходимости, реже кровотечения и перфорации [6]. Интраоперационно характерным являются сегментарное опухолевое поражение кишки, региональная лимфоаденопатия. Макроскопически опухоль представлена инфильтративно-язвенным процессом, реже с экзофитным компонентом. Хотя в большинстве случаев представлены стадии IЕ и IIE, радикальность операции сомнительна при вовлечении лимфоузлов и больших размеров опухоли с признаками прорастания в соседние органы. Окончательный диагноз устанавливается при гистологическом и гистохимическом исследовании операционного материала. Гистологически характерно полное стирание строения стенки кишки диффузным опухолевым лимфоидным инфильтратом с разрушением желез. Опухоль образована крупными лимфоидными клетками, в среднем в 2 и более раз превышающими размеры малого лимфоцита. Встречаются разные морфологические варианты первичной диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы тонкой кишки, аналогично нодальным локализациям:

центробластный, иммунобластный, с обилием Т-клеток, анапластический. Однако четкое прогностическое значение данных морфологических вариантов неизвестно. Иммунофенотип диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы тонкой кишки неотличим от диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы лимфатических узлов и характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов – CD 20 или 79а. Не экспрессируются ранние антигены CD 34, TdT, редко CD 5, но *суclin D1* всегда отсутствует. Около 50% диффузных В-крупноклеточных лимфосарком экспрессируют CD 10 и *bcl-6*, что указывает на их происхождение из светлых центров размножения и имеет благоприятное прогностическое значение. В других преобладают антигены активированных лимфоцитов. Проллиферативная активность опухоли высокая, пролиферативный пул колеблется от 40 до 90% и более [7]. Цитологический препарат представлен полиморфными, атипичными лимфоидными клетками крупных размеров, с омоложенным ядром, уродливыми нуклеолами, скудной цитоплазмой. Цитогенетические нарушения, патогномоничные для диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы тонкой кишки, не охарактеризованы.

**Дифференциальный диагноз.** Наиболее важен с лимфомой Беркитта, для которой характерен более молодой возрастной диапазон, быстрый рост и большие размеры опухоли, ранняя диссеминация, характерная морфологическая картина и четко очерченные цитогенетические поломки: *t(8;14)(q24;q32)*, *t(2;8)(p12;q24)*, *t(8;22)(q24;q11)*.

**Лечение.** В большинстве случаев экстренная первичная хирургическая резекция пораженного участка тонкой кишки позволяет установить точный диагноз, провести местное стадирование, удалить основную массу опухоли и устранить осложнения, связанные с нарушением проходимости, перфорацией или кровотечением. Учитывая протяженность тонкой кишки, сегментарные резекции незначительно влияют на качество жизни оперированных больных, а основные осложнения связаны со спаечной болезнью. При невозможности удаления всей опухоли обязательной является ее биопсия или удаление пораженного лимфоузла, а затем проведение паллиативных хирургических мероприятий. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома тонкой кишки – химиочувствительная опухоль, а поэтому проведение расширенных, калечащих резекций не рационально. Важнее получить достаточное количество опухолевого материала для проведения морфологических и



цитогенетических исследований. Обязательно проведение полихимиотерапии. По данным литературы проведение 6 курсов СНОР после хирургического лечения позволяет достичь до 80–90% полных длительных ремиссий при стадиях IЕ–IIЕ [8]. Худший прогноз имеют случаи с В-симптомами, распространенными стадиями, высоким уровнем ЛДГ, плохим соматическим статусом. Эффективность интенсивной полихимиотерапии в лечении прогностически неблагоприятных случаев изучается.

#### **Лимфоцитома тонкой кишки (экстранодальная лимфома В-клеточная маргинальной зоны, мукозоассоциированная)**

Впервые концепция мукозоассоциированных лимфатических опухолей предложена Исааксоном в 1983 г. В настоящее время обнаружены цитогенетические нарушения, характерные для МАЛТ-лимфом (лимфоцитом):  $t(11;18)(q21;q21)$ ,  $t(1;14)(p22;q32)$ ,  $t(14;18)(q32;q21)$ , трисомия 3-й, 18-й хромосомы и т.д. [9].

**Клиническая картина. Морфология. Генетика.** Лимфоцитома встречается значительно реже диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы и составляет около 8 % всех В-клеточных лимфом тонкой кишки [10]. Средний возраст больных около 50 лет, с равным распределением между мужчинами и женщинами.

Чаще поражается проксимальный отдел тонкой кишки, возможно мультифокальное вовлечение. Характерен медленный локальный рост (обычно стадия IЕ) с неспецифической клинической картиной, постепенно нарастающей тонкокишечной непроходимостью. В-симптомы не характерны. Возможно вовлечение регионарных лимфоузлов, реже диссеминация в другие экстранодальные зоны. Макроскопически опухоль представлена одиночным и реже множественными полиповидно-язвенными образованиями, реже диффузным инфильтратом. При морфологическом исследовании опухоли выявляется диффузный солидный лимфоидный инфильтрат из лимфоцитов небольшого размера с плотным хроматином ядра, малозаметным ядрышком, обильной бледной цитоплазмой с синим ободком по краю. Возможно выявление резидуальных лимфоидных фолликулов, признаки плазмочитарной дифференцировки опухолевых лимфоцитов, а также инвазия и разрушение эпителиальных структур по типу лимфоэпителиальных повреждений. Иммунофенотипически опухолевые клетки экспрессируют маркеры лимфоцитов маргинальной зоны (поверхностный иммуноглобулин, CD20+ и 79a+) и негативны к

CD34, TdT, CD5, CD10, CD23 и циклину D1. Уровень пролиферативной активности невысокий (Ki-67 до 30%). Возможно обнаружение в опухоли фокусов роста лимфоидных клеток более крупного размера и обладающих повышенной пролиферативной активностью, свидетельствующие о трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфосаркому [7]. Прогностическое значение и органоспецифичность большого числа цитогенетических нарушений ( $t(11;18)(q21;q21)$ ,  $t(1;14)(p22;q32)$ ,  $t(14;18)(q32;q21)$ , трисомия 3, 18 хромосомы и т.д.), обнаруженных в последнее время, при лимфоцитомах, изучается.

**Дифференциальная диагностика.** Важно исключить воспалительные и инфекционные заболевания тонкой кишки, сопровождающиеся реактивной лимфоидной инфильтрацией. Среди лимфатических опухолей схожую клиническую картину могут иметь фолликулярная лимфома, лимфома из клеток мантии, экстрамедуллярная плазмочитома.

**Лечение.** Лимфоцитома тонкой кишки – курьезное заболевание. Хирургическая резекция пораженного участка кишки, при локальных стадиях, позволяет добиться многолетней ремиссии. Проведение химиотерапии показано при распространенных процессах или невозможности хирургического лечения. Наиболее эффективно использование аналогов пуринов, возможно в сочетании с моноклональными антителами [11].

#### **Первичная фолликулярная лимфома тонкого кишечника**

Составляет менее 3–5% всех лимфатических опухолей тонкой кишки. Женщины болеют в 2 раза чаще. Возраст 50–60 лет. Может поражать любой отдел тонкой кишки, но чаще двенадцатиперстную и подвздошную кишку. Почти в половине случаев выявляется сочетанное поражение других отделов пищеварительной системы. В клинической картине доминирует болевой синдром, признаки кровотечения, кишечной непроходимости. В-симптомы не характерны. Макроскопически представлена солитарным инфильтративно-язвенным поражением кишечника или мультифокальным ростом по типу распространенного полипоза. При гистологическом исследовании в стенке кишки обнаруживаются однообразные лимфоидные фолликулярные структуры, которые экспрессируют пан-В клеточные антигены CD 20 и CD 79a, а также CD 10 и bcl-6, но негативны по CD 5. Цитогенетически характерна транслокация  $t(14;18)(q32;q21)$ , сопровождающаяся гиперэкспрессией белка – антогониста апоптоза – bcl-2 в 70–

95 % случаев. Данная особенность используется для дифференциации опухоли с фолликулярной гиперплазией. При реактивном процессе bcl-2 окрашивает клетки зоны мантии, а центры фолликулов негативны. В опухоли bcl-2 массивно экспрессируется в клетках центра фолликулов. Пролиферативная активность невысокая, но может значительно увеличиваться в случаях саркомной трансформации [7]. Помимо хирургической резекции пораженных участков, медикаментозная терапия фолликулярной лимфомы кишки не отличается от разработанной для нодальных аналогов [12].

#### **Лимфома из клеток мантийной зоны с первичным поражением тонкой кишки**

Почти в 30% случаев генерализованной формы лимфомы из клеток мантийной зоны вовлекается желудочно-кишечный тракт. Первичное поражение тонкой кишки лимфомой из клеток мантийной зоны, в отличие от лимфоцитомы и фолликулярной лимфомы, практически не встречается. При стадировании обычно выявляется вовлечение других отделов желудочно-кишечного тракта (особенно толстой кишки), абдоминальная лимфаденопатия, поражение костного мозга и миндалин, моноклональная секреция. Клинически – часто болевой синдром, диарея, В-симптомы, реже кровотечения, перфорация и тонкокишечная непроходимость. Мужчины болеют чаще. Возраст 50–70 лет. Макроскопически характерно множественное, подслизистое, распространенное по протяжению полиповидное поражение кишечника, описанное Cornes J.S. в 1961 году как лимфоматоидный полипоз. Размеры полипов от 0,2 до 1,0 см, иногда встречаются экзофиты более крупных размеров. Данная картина неспецифична и может встречаться при других лимфатических опухолях тонкой кишки. Гистологически при классическом варианте выявляется диффузная инфильтрация стенки кишки лимфоидными элементами мелкого и среднего размеров, при бластоидном – крупных, экспрессирующих помимо пан-В-клеточных антигенов, CD 5, при негативном CD23. Наиболее важным в дифференциальной диагностике является обнаружение транслокации t(11;14) (q13;q32), которая приводит к гиперэкспрессии циклина D1, выявляемого иммуногистохимически в ядрах опухолевых лимфоцитов [7]. Медикаментозная терапия лимфомы из клеток мантийной зоны с поражением тонкой кишки не отличается от разработанной для нодальных аналогов. Возможно получение полных ремиссий заболевания, но рецидив в боль-

шинстве случаев неизбежен. Общая 5-летняя выживаемость не превышает 50% [13].

#### **Лимфома Беркитта тонкой кишки**

В доминирующем числе случаев встречается у детей и подростков, реже у взрослых. Самая частая локализация – илеоцекальный угол. Характеризуется быстрым ростом, болевым синдромом и может протекать под маской острого аппендицита или аппендикулярного инфильтрата. Интраоперационно часто выявляется опухоль большого размера. Имеются признаки сдавления кишки, увеличение регионарных лимфоузлов, асцит. Радикальная операция не нужна, а часто и невозможна. Необходимо ограничиться биопсией опухоли и устранением осложнений. Возможна быстрая диссеминация, поражение оболочек мозга. В классическом варианте опухоль имеет характерные морфологические характеристики. Цитологически – мономорфные лимфоидные элементы, с омоложенным ядром, базофильной вакуолизированной цитоплазмой. Гистологически – на фоне солидного лимфоидного инфильтрата имеется большое количество макрофагов, по типу «звездного неба», многочисленные митозы. Иммунофенотип – экспрессия пан-В клеточных маркеров в сочетании с CD10 bcl-6. CD 5, CD23, TdT негативны. Пролиферативная активность очень высокая (индекс метки Ki-67 около 100%), что служит одним из дифференциально-диагностических признаков данной опухоли, однако не является специфичным. Достоверным диагноз становится после обнаружения транслокаций t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24), t(8;22)(q24;q11). Проведение кариологического исследования необходимо для точной диагностики, т.к. существуют морфологические варианты лимфомы Беркитта, неотличимые от диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы, а проведение традиционной СНОР-терапии при лимфоме Беркитта обречено, как правило, на смертельный рецидив. В лечении необходимо проведение первично интенсифицированных программ лечения (NHL-BFM-90) с эффективностью до 90% полных выздоровлений [14].

#### **Иммунопролиферативное заболевание тонкого кишечника (средиземноморская лимфома; болезнь тяжелых альфа-цепей)**

**История заболевания.** В начале 60-х в Израиле появилось несколько описаний неизвестной болезни молодых мужчин, жителей Средиземноморья, протекающей с синдромом нарушенного всасывания и лимфоцитарно-плазматитарной инфильтрацией проксимального отдела тонкого кишечника. Не исключался инфекци-



онный агент (*Giardia?*, *Campylobacter jejuni?*, *V. cholerae?*) в инициации заболевания и легко прослеживались две стадии в течении болезни. Для начальной стадии, часто многолетней, характерно длительное доброкачественное течение и даже полная регрессия клинической картины и лимфоидной инфильтрации тонкой кишки на фоне антибактериальной терапии. Без лечения заболевание прогрессировало и протекало с клиникой лимфосаркомы тонкой кишки без ответа на антибиотики. Первично заболеванию было дано название Средиземноморской лимфомы. Позднее у таких пациентов была выявлена моноклональная секреция тяжелых цепей иммуноглобулина А в сыворотке крови, и заболевание было переименовано в болезнь тяжелых альфа-цепей. Первое описание болезни тяжелых альфа-цепей принадлежит Seligman M., в 1968 г. Помимо проксимального отдела тонкого кишечника при болезни тяжелых альфа-цепей, описаны случаи с первичным поражением желудка, толстого кишечника, легких. Несколькими годами ранее уже была описана болезнь тяжелых гамма-цепей. В 1978 году экспертами ВОЗ рекомендован еще один термин - IPSID (immunoproliferative small intestinal disease), т.е. иммунопролиферативное заболевание тонкого кишечника. Причина этой рекомендации следующая. Болезнь тяжелых альфа-цепей тонкой кишки в начальной стадии ведет себя вполне доброкачественно и возможно полное выздоровление больных на фоне антибактериальной терапии тетрациклином или метронидазолом, поэтому является иммунопролиферативным процессом, а не истинной лимфомой. В течение заболевания были выделены доброкачественная (А), промежуточная (В) и злокачественные (С) стадии.

**Эпидемиология.** Большинство случаев болезни альфа-цепей тонкого кишечника зарегистрировано у жителей Средиземноморья, Ближнего Востока, Индии, Центральной и Южной Африки, Южной Америки. Спорадические случаи описаны у эмигрантов из этих регионов в других странах мира.

**Патогенез.** Гипотетически возможно В-лимфоциты маргинальной зоны становятся источником опухолевой трансформации, вероятно на фоне хронической антигенной стимуляции в тонкой кишке. Трансформированные В-лимфоциты сохраняют способность к плазмоклеточной дифференцировке, но секретируют только дефектные тяжелые альфа-цепи, без легких цепей. Механизм такой дефектной сборки иммуноглобулинов остается неясным, возможно, имеет

место генетическая предрасположенность. В дальнейшем, в процессе опухолевой прогрессии, происходит трансформация исходно зрелоклеточной опухоли в диффузную В-крупноклеточную лимфосаркому.

**Клиническая картина.** Чаще болеют молодые мужчины и дети в возрасте от 10 до 40 лет, в семьях с низким социально-экономическим статусом, гигиеной и высоким бактериальным и паразитарным кишечным инфицированием. Начальные стадии хронического лимфоцитарного воспаления и зрелоклеточной опухоли трудно отличимы (стадии А и В по ВОЗ). Первично в клинической картине доминирует хроническая диарея, боли в животе, тошнота, рвота, потеря в весе, отеки, асцит, тетания, возможна лихорадка. Не характерна периферическая лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, инфильтрация костного мозга. В анализах крови – картина железодефицитной анемии, гипокалиемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипоальбуминемия, повышение уровня щелочной фосфатазы (кишечная изоформа). Данная картина неспецифична и трудно отличима от хронических кишечных инфекций. Возможно многолетнее течение и полное выздоровление на антибактериальной терапии тетрациклином или метронидазолом. При эндоскопическом исследовании выявляются признаки воспаления слизистой тонкой кишки, утолщенность и мозаичность складок, снижение перистальтики кишки, плотные стенки с малоподвижной слизистой. Возможна подслизистая инфильтрация с эрозированием и изъязвлениями. При рентгенографии выявляются диффузная дилатация проксимальных отделов тонкого кишечника, утолщение и узурация складок по типу «края почтовой марки». При иммунохимическом исследовании выявляется моноклональная секреция тяжелых альфа-цепей, с потерей вариабельного и первого константного региона, в сыворотке крови, тонкокишечном секрете, моче, слюне. Реже встречаются несекретирующие формы, и диагноз устанавливается после гистохимического исследования биоптатов слизистой тонкого кишечника с моноклональными антителами к альфа-цепям. Уровень других иммуноглобулинов снижен, белок Бенс-Джонса не определяется. Гистологически характерна мономорфная, диффузная инфильтрация лимфоидными клетками небольшого размера слизистого слоя тонкой кишки с признаками плазмоклеточной дифференцировки. Фенотип опухолевых клеток соответствует В-клеткам маргинальной зоны с небольшой пролиферативной активностью. Поверхностный

эпителий обычно сохранен, но крипты сильно редуцированы.

В дальнейшем (стадия С по ВОЗ) появляются признаки прогрессирования заболевания: выраженные В-симптомы, пальпаторно рост опухоли в брюшной полости, эндоскопические и рентгенологические признаки внутрибрюшной лимфоаденопатии и отдаленной генерализации, тотальной инфильтрации стенки тонкой кишки с изъязвлением, обтурацией просвета или кровотечением. Возможна перфорация кишечника с развитием перитонита, и первично диагноз может быть установлен только на операционном столе после гистологического исследования резецированных отделов тонкой кишки и регионарных лимфоузлов, пораженных опухолью. Гистологически выявляется тотальная инфильтрация стенки кишечника крупными саркомными клетками с фенотипом диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы, высокой пролиферативной активностью, признаками лимфоидно-плазмноклеточного полиморфизма и атипизма. Возможно значительное снижение уровня секреции патологических тяжелых альфа-цепей. Антибактериальная терапия неэффективна. Механизм перехода стадий неизвестен, но клональное единство плазмацитов доброкачественной стадии и клеток саркомы доказано.

**Дифференциальный диагноз.** В случаях с очевидной секрецией дефектных тяжелых альфа-цепей диагноз не вызывает затруднений. В «несекретирующих» случаях дифференциальный диагноз надо проводить с другими лимфатическими опухолями (В-клеточная лимфоцитома МАЛТ-типа, целиакия-ассоциированная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, анаплазированная Т-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, периферическая Т-клеточная лимфома, экстрамедуллярная плазмацитома), а также заболеваниями, сопровождающимися хроническим лимфоцитарным воспалением в стенке тонкой кишки (целиакия, язвенный энтерит, болезнь Крона, туберкулез и другие хронические бактериальные и вирусные инфекции, фолликулярная гиперплазия).

**Лечение.** В начальной стадии заболевания, при отсутствии очевидных признаков опухоли показано проведение длительной антибактериальной терапии тетрациклином и метронидазолом в течение нескольких месяцев, до полной регрессии клинической картины. При отсутствии «маскированной», на фоне хронического лимфоцитарного воспаления, лимфатической опухоли в подавляющем большинстве случаев удается достичь полного выздоровления. По сообще-

нию М. Lecuit, возможно достижение полной регрессии моноклональной секреции патологических тяжелых альфа-цепей иммуноглобулина А, после трехкомпонентной антибактериальной терапии клацидом, метронидазолом и амоксициллином. При отсутствии эффекта, а также при очевидных признаках опухолевого поражения тонкой кишки показано проведение полихимиотерапии. Стандартная терапия не разработана, по данным литературы, при использовании СНОР и СНОР-подобных курсов удается достичь до 50–60% 3-летней безрецидивной выживаемости. Интенсивная терапия при распространенных стадиях и факторах плохого прогноза не разработана. Учитывая тяжелый соматический статус больных, проведение полихимиотерапии показано в специализированном гематологическом стационаре, с возможностями нутритивной поддержки, антибактериальной и заместительной терапии компонентами крови. В случаях, связанных с перфорацией кишечника, некупируемым терапевтически кишечным кровотечением, показана хирургическая резекция пораженных участков кишки с последующей полихимиотерапией.

#### **Т-клеточные лимфатические опухоли тонкого кишечника**

Т-клеточный аппарат нормальной кишки представлен:

1. Интраэпителиальными лимфоцитами с фенотипом CD3+CD8+CD4-103+ и реарранжированным б/в Т-клеточным рецептором (реже CD3+CD8-CD4- с гdTcR или НК-фенотип). В норме на 100 энтероцитов приходится около 30 интраэпителиальных лимфоцитов.

2. Лимфоцитами собственной пластинки с фенотипом CD3+CD4+CD8-.

До 40 % лимфатических опухолей тонкой кишки имеют Т-клеточное происхождение. В большинстве случаев у больных с Т-клеточными лимфатическими опухолями тонкой кишки прослеживается связь с предшествующей целиакией.

#### **Целиакия-ассоциированная лимфома тонкой кишки**

##### **История заболевания. Эпидемиология.**

Целиакия (глютеновая энтеропатия, нетропическая спру) – генетически детерминированное хроническое заболевание тонкого кишечника, индуцируемое приемом внутрь глютена – белка, содержащегося в некоторых злаковых культурах (пшеница, рожь, ячмень, овес). По результатам скрининговых исследований, почти каждый 300-й житель Европы, США, Южной Америки, Северной Африки, Ирана, Индии не переносит



глютен. Крайне редко целиакией болеют жители Китая и Японии. Впервые подробно клинические черты целиакии описал в 1888 году Samuel Gee, и только 1952–1953 годах Anderson и Dicke идентифицировали глютен как повреждающий фактор, а введение в практику безглютеновой диеты снизило летальность при целиакии практически до нуля.

**Патогенез. Клиническая картина.** Растворимая в спирте фракция глютена – глиадин приводит к патологическим изменениям в слизистой тонкой кишки, которые характеризуются повреждением кишечного эпителия и, как следствие к синдрому нарушения всасывания, а также к хронической стимуляции Т-клеточного аппарата тонкой кишки с высоким риском развития лимфатических опухолей. Причина такой реакции на глютен до конца не ясна и вероятно носит многофакторный характер. В патогенезе заболевания рассматривают прямое токсическое действие глютена, а также дефектный, генетически опосредованный иммунный ответ в стенке кишки. Предрасположенность к глютеневой энтеропатии передается по наследству, тип наследования аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. У 98% больных целиакией выявляется экспрессия HLA-DQ2 или HLA-DQ8 антигенов II класса комплекса гистосовместимости. В результате порочного иммунного ответа пептиды глютена вместе с антигенами главного комплекса гистосовместимости презентуются CD4+ Т-лимфоцитам собственной пластинки, которые секретируют ряд цитокинов (IFN-γ и др.), вызывая пролиферацию и инфильтрацию лимфоцитов слизистой кишки, подавляя апоптоз CD8+Т- интраэпителиальных лимфоцитов и индуцируя апоптоз энтероцитов. Морфологически это приводит к атрофии ворсин, гипертрофии крипт, увеличению числа интраэпителиальных лимфоцитов (более 30–40 на 100 поверхностных энтероцитов).

Клинически классическая форма целиакии характеризуется большим числом неспецифических симптомов: изменением стула (обычно обильный, зловонный, частый, жидкий, пенистый, плохо смывающийся; реже оформленный, но обильный; иногда запор), но у 17% больных стул может быть неизмененным; болями в животе; рецидивирующей рвотой; болями в костях, остеопорозом (причина – нарушение обмена кальция и фосфора); снижением массы тела и роста; психическими и неврологическими нарушениями (раздражительность, агрессивность, головная боль, нарушение сна, депрессии, эписиндром, полинейропатия, вегетососудистая

дистония); проявлениями витаминно-минеральной и белковой недостаточности (частые ОРВИ, повышенная утомляемость, мышечные судороги, повышенная кровоточивость, кожный зуд, рецидивирующие стоматиты, стойкие фурункулезы, рецидивирующие лихорадки, нарушение сумеречного зрения, алопеция, витилиго, хейлиты и др.);

При длительном течении нераспознанной целиакии повышается риск возникновения эпителиальных и лимфатических опухолей ЖКТ, а также аутоиммунных заболеваний – сахарного диабета 1-го типа, аутоиммунного тиреоидита, болезни Аддисона, СКВ, склеродермии, миастении, ревматоидного артрита, аутоиммунного гепатита, герпетиформного дерматита, первичного билиарного цирроза печени, кардиомиопатий.

Полиморфизм клинических проявлений затрудняет диагностику целиакии, а эндоскопическая картина и морфологические изменения проксимальных отделов тонкой кишки неспецифичны и могут быть обнаружены при других заболеваниях: непереносимость лактозы, туберкулез, ишемический энтерит, коллагеновая спру, аутоиммунная энтеропатия и др. Обнаружение специфических антиглиадиновых, антиэндомизимальных и антител к тканевой трансглутаминазе значительно повышает специфичность и чувствительность диагностики целиакии. Основным методом лечения целиакии – пожизненная диета с полным исключением всех продуктов, содержащих глютен – ячменя, овса, пшеницы и ржи.

Помимо классической формы, у небольшого числа пациентов выделяют латентную целиакию, при которой выявляются специфические антитела, но процесс не сопровождается выраженными морфологическими изменениями и клиническими проявлениями. Больные с латентной целиакией длительно наблюдаются у педиатров, гастроэнтерологов, аллергологов, эндокринологов, инфекционистов, ортопедов, гематологов, детских гинекологов с самыми разнообразными диагнозами. В результате длительно не диагностируемого хронического воспаления в стенке тонкой кишки часть Т-интраэпителиальных лимфоцитов приобретают аутореактивность и клональную экспансию. В такой ситуации риск возникновения лимфатической опухоли в тонкой кишке почти в 80 раз превышает таковую в нормальной популяции. Предвестниками возникновения Т-клеточной лимфомы в тонкой кишке рассматривают рефрактерную целиакию и язвенный еуноилеит.

Клиническими критериями этих состояний являются отсутствие ответа на безглютеновую диету и эндоскопическая картина язвенного поражения проксимальных отделов тонкого кишечника. При фенотипическом и молекулярно-генетическом исследовании Т-лимфоцитов кишки выявляются клональная перестройка Т-клеточного рецептора и aberrантный фенотип (обычно потеря CD8), при незначительной лимфоидной инфильтрации стенки тонкой кишки. В настоящее время разработанной тактики ведения пациентов с рефрактерной целиакией нет, а главная причина смерти таких больных – трансформация в Т-клеточную лимфосаркому кишечника.

Появление у больных рефрактерной целиакией таких симптомов, как лихорадка, ночная потливость, постоянные боли в животе, значительное снижение массы тела за короткий период времени, кишечные кровотечения из язв кишки, повышение ЛДГ должны насторожить в отношении лимфатической опухоли. Опухоль рано диссеминирует в регионарные лимфоузлы, в печень, селезенку, костный мозг, проявляет склонность к инвазивному росту и часто приводит к перфорации тонкой кишки. Энтеропатический тип Т-клеточной лимфомы является единственной лимфомой тонкой кишки Т-клеточного происхождения, которую ВОЗ выделила в отдельную нозологическую форму. Морфологически опухоль представлена узловыми лимфоидными пролифератами плеоморфных, средних и крупных по размеру Т-лимфоцитов с округлым ядром и единичными нуклеолами. В опухоли имеется значительная примесь воспалительных клеток на фоне villous атрофии. Фенотипически опухолевые клетки экспрессируют CD2, CD3, CD7, цитотоксические белки, CD8+/-, всегда CD4- и CD5-. В части клеток может выявляться CD16 и CD56. CD30 экспрессируют некоторые крупные клетки. CD103, характерный для нормальных интраэпителиальных лимфоцитов, обнаруживается в подавляющем большинстве случаев [7].

**Лечение.** Прогноз пациентов с целиакией-ассоциированной Т-клеточной лимфосаркомой остается плохим. Эффективность традиционных CHOP и CHOP-подобных схем терапии минимальна и снижается за счет летальности связанной с тяжелым соматическим состоянием больного с тяжелым синдромом нарушения всасывания. Многие пациенты нуждаются в длительной коррекции пищевого статуса и водно-электролитных нарушений, но прогрессирование опухолевого процесса требует безотлагательного

начала лечения. В результате некоторые больные умирают раньше окончания курса химиотерапии. Поэтому часть гастроэнтерологов предлагает применять агрессивную химиотерапию уже при появлении моноклональных Т-лимфоцитов в биоптатах слизистой при первых признаках резистентности к агглютиновой диете, когда соматическое состояние пациента позволяет это сделать. Результаты применения аналогов пуринов, моноклональных анти-CD 52 антител не обнадеживают [15]. Однако исследование, проведенное Al-toma A. с соавт., показало высокую эффективность аутологичной трансплантации костного мозга с кондиционированием бусульфаном и флударабином при резистентной целиакии с aberrантным Т-клеточным фенотипом [16].

#### **Первичная анаплазированная Т-крупноклеточная лимфосаркома тонкой кишки**

Впервые анаплазированная Т-крупноклеточная лимфома описана K. Stein в 1985 г. При экстранодальном варианте характерно поражение прежде всего кожи, однако в крайне небольшом числе случаев возможно первичное вовлечение тонкой кишки. Чаще болеют дети и молодые люди до 30 лет, при небольшом доминировании мужчин. Клиническое течение не отличается от поражения тонкой кишки при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой и обычно начинается с выраженного болевого синдрома, кровотечения или перфорации. В классическом варианте морфологически характерно выявление в биоптатах кишки «диагностических» крупных, плеоморфных клеток с эксцентрично расположенным ядром, подковообразной или почкообразной формы. Опухолевые клетки обязательно экспрессируют антиген CD 30 на мембране или в зоне Гольджи, а также в 60–85% случаев выявляется белок ALK-1 (киназа анаплазированной лимфомы), при частой потере основных Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD7, CD45RO. В 60–80% случаев цитогенетически выявляется транслокация t(2;5)(p23;q35) в результате которой образуется химерная молекула ALK-1 [11]. Возможны и другие варианты транслокации с вовлечением 2-й хромосомы: t(1;2)(q25;p23), t(2;3)(p23;q21), inv(2)(p23;q35) и t(2;22)(p23;q11.2). Обычно выявляется цитотоксический фенотип (TIA-1, гранзим В, перфорин) и реарранжировка Т-клеточного рецептора.

Анаплазированная Т-крупноклеточная лимфосаркома – высокохимиочувствительная опухоль, а проведение первично интенсифицированной полихимиотерапии (NHL-BFM-90) позво-



ляет в большинстве случаев (73–100% в зависимости от стадии) получить полное излечение.

#### **Первичная НК и НК/Т-клеточная лимфома тонкой кишки**

В норме натуральные киллеры в стенке тонкой кишки осуществляют цитолиз опухолевых и пораженных вирусами клеток. Очень небольшая часть лимфатических опухолей тонкой кишки могут иметь НК или НК/Т происхождение.

Клинически для всех НК-клеточных лимфом характерно первичное экстранодальное вовлечение. Обычно это полость носа (срединная лезательная гранулема), реже кожа и желудочно-кишечный тракт. Характерный маркер натуральных киллеров – CD56 (молекула клеточной адгезии нейронов). CD56+ позитивные лимфомы классифицируются как НК или НК/Т клеточные в зависимости от отсутствия или присутствия реаранжированного Т-клеточного рецептора. Морфологически клетки могут варьировать по размерам, обычно экспрессируют CD2+, CD 56+, цитоплазматический CD3ε, при отрицательных CD3-, CD4-, CD8-. В клетках присутствуют цитотоксические гранулы (перфорин, гранзим В, TIA-1). При НК-клеточных лимфомах высока ассоциация с вирусом Эпштейна-Барр. Несмотря на эти различия, клиническое течение заболевания сходное – быстрое агрессивное течение, деструкция кишки и также ранняя диссеминация, отсутствие ответа на терапию. Общая 5-летняя выживаемость 0%.

#### **Первичная γδ-лимфома тонкой кишки**

Клинически течение и ответ на терапию аналогичен НК/Т клеточным лимфомам. Морфологически клетки средних размеров с ядрами неправильных очертаний, фенотипически CD2+, CD3+, 56+/-, CD4-, CD8-, CD5-. Из цитотоксических белков обычно выявляется TIA-1. Характерна экспрессия опухолевыми клетками γδ-рецептора. В литературе встречаются единичные описания γδ-лимфомы тонкой кишки.

#### **Первичные лимфатические опухоли толстого кишечника**

Редкая группа лимфатических опухолей, составляет менее 1% всех злокачественных новообразований толстого кишечника. Диагноз первичной лимфатической опухоли толстого кишечника требует проведения тщательного рестадирования, т.к. вовлечение кишки нередко встречается при генерализованных формах нодальных лимфом. Большинство лимфатических опухолей толстого кишечника имеют В-клеточное происхождение. Нозологически доминирует диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома

(до 60–80%), реже встречается лимфома Беркитта, лимфоцитомы из клеток маргинальной зоны, плазмацитомы. Описаны первичные Т-клеточные лимфатические опухоли толстого кишечника и лимфогранулематоз [1]. Вовлечение толстого кишечника при лимфоме из клеток мантической зоны, фолликулярной лимфоме, лимфоплазмацитоме обычно вторично [2]. Стадирование лимфом толстой кишки обычно проводится по системе Ann-Arbor в модификации Musshoff [3]. Протокол обследования больного лимфомой толстой кишки, помимо эндоскопической биопсии пораженной слизистой для цитологического, гистологического, фенотипического и цитогенетического исследования, включает в себя: ФГДС; рентгеноскопию тонкого кишечника; УЗИ, КТ (при возможности ПЭТ) органов средостения, брюшной полости, малого таза; трепанобиопсию, иммунохимию сыворотки крови и мочи. Перспективно использование эндоскопической биопсии в диагностике и динамическом контроле лечения лимфатических опухолей толстой кишки [4].

#### **Этиология**

Этиология лимфом кишечника неизвестна. По данным литературы описаны единичные случаи возникновения лимфатических опухолей на фоне предшествующих хронических воспалительных заболеваний толстого кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия) [5].

#### **Клиническая картина**

**Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома толстого кишечника.** Обычно болеют мужчины в возрасте старше 50 лет. Чаще поражается слепая и восходящая кишка, затем ректосигмоидный и другие отделы толстого кишечника. Клиническая картина неспецифична и схожа с аденокарциномой толстой кишки. Анамнез заболевания короткий, характерны болевой синдром, В-симптомы, признаки непроходимости или кишечного кровотечения. Крайне редко перфорация может быть первым проявлением лимфосаркомы кишечника. При осмотре опухоль часто пальпируется. По результатам лабораторного и инструментального обследования не характерны признаки периферической и интраторакальной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии (но не очагового поражения печени), увеличения миндалин, вовлечения костного мозга и моноклональной секреции патологических иммуноглобулинов. Чаще встречается изолированное поражение кишки или вовлечение регионарных лимфоузлов брюшной полости (стадии E1 и E2), но возможна сочетанная диссеминация в

другие экстранодальные органы (желудок, легкие и т.д.). Эндоскопически обычно выявляется инфильтративно-язвенное поражение, реже экзофитно растущая опухоль с признаками стеноза. Морфологические, фенотипические признаки и цитогенетические нарушения не отличаются от нодальной формы диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы [6].

**Лимфоцитома из клеток маргинальной зоны.** Примерно с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин старше 40–50 лет. Возможно вовлечение любого отдела кишечника, с небольшим преобладанием ректосигмоида по данным литературы. Клиническая картина неспецифична, часто многолетняя и требует дифференциального диагноза с неспецифическими хроническими заболеваниями толстой кишки. Процесс обычно локальный, без В-симптомов. Основа диагностики – колоноскопия с биопсией пораженной слизистой. При эндоскопическом исследовании выявляется ограниченная инфильтрация слизистой, обычно с поверхностным изъязвлением, реже возможен множественный полипоз. При лимфоцитоме толстой кишки не выявлены органоспецифические морфологические и фенотипические признаки, а также цитогенетические нарушения, отличные от других экстранодальных лимфом из клеток маргинальной зоны.

**Лимфома Беркитта толстой кишки.** В основном болеют дети, подростки и взрослые до 30 лет, с заметным преобладанием мужского пола. Чаще вовлекаются илеоцекальный угол и купол слепой кишки, однако возможно поражение любого отдела. Рост опухоли быстрый, осложненный кровотечением, непроходимостью, перфорацией. Обычны В-симптомы при больших размерах опухоли, высокий уровень ЛДГ, ранняя диссеминация, асцит, нейтролейкемия. Эндоскопическая и морфологическая картина неспецифичны и часто подобны диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме. Обращает внимание высокая митотическая активность опухоли (около 100% по Ki-67). Обязательно проведение цитогенетического исследования, направленного на обнаружение специфических для лимфомы Беркитта перестроек гена *c-myc*.

**Лимфома из клеток мантийной зоны.** Почти в 30% случаев генерализованной формы мантийной зоны поражается желудочно-кишечный тракт, локальное поражение толстого кишечника практически не встречается. Мужчины болеют чаще, в возрасте 50–70 лет. Клиническая картина неспецифична, часто болевой синдром,

диарея, В-симптомы. Терминальные стадии заболевания часто осложняются кровотечением, перфорацией, непроходимостью. Макроскопически характерно множественное, подслизистое, распространенное по протяжению полиповидное поражение кишечника, описанное Cornes J.S. в 1961 году как лимфоматоидный полипоз [7]. Размеры полипов от 0.2 до 1.0 см, иногда встречаются экзофиты более крупных размеров. Часто полипоз выявляется в желудке и тонкой кишке. Данная картина неспецифична и может встречаться при других лимфатических опухолях толстой кишки (лимфоцитоме из клеток маргинальной зоны, фолликулярной лимфоме) и требует дифференциальной диагностики со множественным эпителиальным полипозом толстого кишечника. Морфологические и фенотипические признаки, а также цитогенетические нарушения, выявляемые при исследовании биоптатов толстой кишки, специфичны и не отличаются от нодальной формы лимфомы из клеток мантийной зоны [8].

#### Лечение

По данным литературы, большинство исследований, касающихся лечения лимфатических опухолей кишечника, ограничены небольшими группами больных, обычно ретроспективно собранных за длительные сроки наблюдения и гетерогенными в лечебной тактике. Из-за редкой встречаемости первичных лимфатических опухолей толстой кишки, их неспецифической клинической и эндоскопической картины, наличия сопутствующих осложнений (кровотечение, непроходимость, перфорация) больные в большинстве случаев подвергаются хирургическому лечению. Точный диагноз обычно устанавливается после морфологического исследования резецированной кишки.

В лечении диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы кишечника удается достичь от 27 до 55% 5-летней безрецидивной выживаемости на комбинированном хирургическом и химиотерапевтическом (СНОР и СНОР-подобные программы) лечении [9]. Эффективность первично интенсифицированной полихимиотерапии изучается и должна использоваться при наличии факторов неблагоприятного прогноза (большая масса опухоли, распространенные стадии, наличие В-симптомов и высокого уровня ЛДГ).

Проведение обширной хирургической резекции при лимфоме Беркитта порочно из-за своей абсолютной нерадикальности и обычно возникающих осложнений, задерживающих проведение полихимиотерапии. Использование ин-



тенсивной блоковой терапии по программе NHL-BFM-90/95 позволяет достичь выздоровления большинства пациентов, даже без хирургического и лучевого лечения. Оперативная тактика должна быть ограничена диагностическими целями [10].

С другой стороны, локальные опухолевые поражения толстого кишечника при лимфоцитоме из клеток маргинальной зоны, фолликулярной лимфоме могут длительно локально контролироваться после хирургического и лучевого лечения. Не уступает им по эффективности полихимиотерапия по CHOP, CHOP-подобным и флударабинсодержащим программам. Дополнительные преимущества использования моноклональных антител (ритуксимаб) исследуются.

Лечение лимфомы из клеток мантийной зоны с поражением кишечника аналогично применяемому при ее нодальных аналогах.

### **Первичные лимфатические опухоли поджелудочной железы**

Чаще всего поджелудочная железа поражается в результате вторичной инвазии лимфатических опухолей ретроперитонеальных или парапанкреатических лимфоузлов или двенадцатиперстной кишки. Первичные лимфатические опухоли – очень редкая и гетерогенная группа опухолей, возникающих из лимфоидной ткани, заключенной в паренхиме поджелудочной железы. Они составляют около 0.5% всех злокачественных опухолей поджелудочной железы и менее 1% от всех лимфом человека [1]. Всего около 150 описаний первичных лимфом поджелудочной удается найти в литературе. Из-за своей редкости и неспецифической картины лимфомы поджелудочной железы крайне трудны в диагностике, и большинство больных подвергаются тяжелым, калечащим оперативным вмешательствам (операция Уиппла – тотальная панкреатэктодуоденэктомия, с формированием гастроеюно-, гепатоеюно- и еюноеюноанастомозов) по поводу предполагаемой аденокарциномы. Кроме того, установленный после операции диагноз лимфатической опухоли требует обязательного проведения полихимиотерапии, однако последняя будет проводиться в более тяжелых для больного условиях. Большинство лимфатических опухолей поджелудочной железы В-клеточной природы (диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, лимфоцитомы маргинальной зоны, плазмацитомы, лимфогранулематоз), реже Т-клеточные (анаплазированная Т-крупноклеточная). Все они обладают высокой химио-

или лучевой чувствительностью и при адекватно проведенном консервативном лечении позволяют добиться выздоровления больных. Перед проведением любого лечения необходимо тщательное стадирование для исключения генерализованной лимфатической опухоли и вторичного вовлечения поджелудочной железы. Крайне неблагоприятная ситуация возникает для больного после тяжелого оперативного лечения при исходно не выявленной диссеминированной лимфатической опухоли.

### **Этиология и патогенез**

Этиология этих опухолей неизвестна. Пролиферация опухолевых клеток в паренхиме поджелудочной железы приводит к нарушению ее функции и рядом расположенных органов.

### **Клиническая картина**

Болеют чаще мужчины (соотношение 7:1) в возрасте от 35 до 75 лет. Течение заболевания будет определяться локализацией опухоли, ее размерами и скоростью деления опухолевых клеток. Обычно в клинической картине доминируют болевой синдром, потеря веса, желтуха, тошнота, рвота, диарея, иногда в сочетании с повышенной температурой, ночной потливостью и резкой слабостью. Возможен дебют заболевания с признаков острого панкреатита, тонкокишечной непроходимости, гипо- или гипергликемии. Все проявления болезни неспецифичны и трудно дифференцируемы от течения аденокарциномы поджелудочной железы. Иногда заподозрить лимфатическую опухоль можно при наличии молодого возраста больного, быстрого ее роста, наличия В-симптомов при высоком уровне ЛДГ и  $\beta_2$ -микроглобулина. Обычно (80%) поражается головка поджелудочной железы, реже тело и хвост. Размеры опухоли варьируют от 2 до 15 см и часто доступны пальпации при первичном осмотре. Даже при больших размерах, лимфатические опухоли поджелудочной железы обычно локальны (стадии IE или IIE по Ann Arbor) и обычно нет признаков периферической и медиастинальной лимфаденопатии, специфической гепатоспленомегалии, вовлечения костного мозга и секреции моноклональных иммуноглобулинов. Иногда возможно неспецифическое повышение в сыворотке крови опухолевого маркера СА19-9, что еще сильнее затрудняет диагностику лимфомы поджелудочной железы. Лимфатические опухоли с невысокой пролиферативной активностью (лимфоцитомы, плазмацитомы, фолликулярная лимфома) могут длительное время вести себя бессимптомно и иметь относительно небольшие размеры [2].

Основа диагностики – ультразвуковая, томографическая или магнитно-резонансная визуализация лимфатической опухоли поджелудочной железы с последующей ее биопсией и подробной морфологической характеристикой. Диагностическая биопсия опухоли – обязательный этап в постановке диагноза, т.к. клиническое течение мало отличимо от аденокарциномы поджелудочной железы. Все «неоперабельные» опухоли поджелудочной железы должны подвергаться обязательной биопсии. В зависимости от локализации и размеров опухоли возможна лапаротомическая, лапароскопическая, чрезкожная или эндоультразвуковая биопсия. Эндоскопическая биопсия поджелудочной железы позволяет локализовать даже небольшие по размерам опухоли и провести их прицельную тонкоигольную биопсию, без оперативного вмешательства [3, 4].

Проведенные цитологическое, гистохимическое, цито- и молекулярно-генетические исследования полученного материала позволяют уточнить диагноз. Уже первое знакомство с цитологическим мазком позволяет отличить атипичные раковые комплексы клеток аденокарциномы от дискретно лежащих клеток лимфосаркомы, лимфо- или плазматомы. Обязательна первичная окраска на цитокератин и общий лейкоцитарный антиген. При небольшом объеме опухолевого материала эффективно использование проточной цитометрии и последующей цитогенетической верификацией опухоли (FISH исследование на отпечатках или парафиновых срезах) [5].

По данным литературы, до 90% лимфатических опухолей поджелудочной железы представлены диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой, значительно реже лимфоцитомой из клеток маргинальной зоны, фолликулярной лимфомой, плазматомой, а у детей и подростков обычно лимфомой Беркитта или анаплазированной Т-крупноклеточной лимфосаркомой [6, 7]. Описаны первичный лимфогранулематоз и экстрамедуллярные миелоидные опухоли поджелудочной железы [8, 9]. Морфологические характеристики этих опухолей не отличаются от их нодальных аналогов.

### Лечение

Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, лимфома Беркитта, анаплазированная Т-крупноклеточная лимфосаркома с первичным поражением поджелудочной железы – это высокохимиочувствительные опухоли. Использование традиционных программ лечения (СНОР и СНОР-подобные схемы для диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы и блоковая терапия

NHL-BFM для лимфомы Беркитта и анаплазированной Т-крупноклеточной лимфосаркомы) позволяет в большинстве случаев (до 90%) добиться выздоровления больного. Зрелоклеточные лимфатические опухоли поджелудочной железы (лимфоцитомы, плазматомы) также позволяют добиться многолетнего локального контроля на химиолучевом лечении, без операции [10].

### Первичные лимфатические опухоли печени

Вторичное вовлечение печени при генерализованных лимфомах и лимфогранулематозе не является редкостью. С другой стороны, первичные лимфомы печени встречаются крайне редко и составляют не более 0,016% от всех лимфатических опухолей. В литературе описано около 200 случаев [1]. Согласно критериям D.Сассато, к первичным лимфомам печени относятся случаи, при которых лимфатическая опухоль ограничена только пределами печени и нет признаков вовлечения селезенки, лимфатических узлов, костного мозга или любых других лимфоидных органов [2].

### Этиология

Причины возникновения лимфатических опухолей печени не известны. Данные о более частом возникновении лимфом печени у больных хроническими гепатитами С и В в сравнении с неинфицированными пациентами, немногочисленны [3].

### Клиническая картина

Чаще болеют мужчины в возрасте 21–75 лет. Основные жалобы на боли в животе или правом подреберье, слабость, тошноту, желтуху, часто возможны В-симптомы. При осмотре характерна гепатомегалия, без признаков периферической лимфаденопатии и спленомегалии.

В лабораторных исследованиях находят признаки нарушения печеночной функции (повышение прямой фракции билирубина, печеночных ферментов, снижение уровня протромбина и альбумина), повышение ЛДГ и  $\beta_2$ -микроглобулина, нарушение метаболизма холестерина и глюкозы. Часто анемия, лейкопения, тромбоцитопения. Обращают внимание нормальные уровни ракового эмбрионального антигена (РЭА) и  $\alpha$ -фетопротейна (АФП) в сыворотке крови. Не выявляются признаки поражения костного мозга и моноклональная секреция иммуноглобулинов.

По результатам инструментального обследования на фоне гепатомегалии выявляется солиитарное или многоочаговое поражение печени,



размеры очагов иногда достигают 10–15 см в диаметре. Значительные диагностические трудности представляет диффузное поражение печени лимфосаркомой (иногда без значительной гепатомегалии), которое часто протекает фульминантно и часто устанавливается только на аутопсии [4]. Обязательно обследование органов брюшной полости, малого таза, желудочно-кишечного тракта для исключения метастатического поражения печени.

Основа диагностики – биопсия очагов в печени (тонкоигольная эндосонаграфическая или чрезкожная, лапароскопическая или лапаротомическая) с последующей морфологической характеристикой. Проведение цитологического, гистохимического, цито- и молекулярно-генетического исследования обязательно, т.к. лимфатические опухоли печени, согласно ВОЗ классификации, представлены в виде гетерогенной группы лимфом. Самым частым вариантом является диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома (до 96%), реже встречается лимфома Беркитта, анаплазированная Т-крупноклеточная лимфосаркома, лимфоцитомы маргинальной зоны, фолликулярная лимфома, лимфоплазмацитома [5]. Морфологические характеристики этих лимфом не отличаются от их нодальных аналогов.

#### **Дифференциальная диагностика**

В плане дифференциальной диагностики, помимо гепатоцеллюлярной карциномы, холангиокарциномы, метастатического поражения печени, при генерализованных опухолях следует выделить гепатолиенальную  $\gamma\delta$ -лимфому. Обычно она встречается у детей и подростков, с преобладанием мальчиков. Клинически проявляется фульминантным течением, массивной гепатоспленомегалией и выраженными В-симптомами, цитопенией, гемофагocитарным синдромом. Практически всегда поражается костный мозг, часто с признаками лейкоэмизации. Морфологически опухоль представлена перисинусоидным гомогенным инфильтратом из лимфоцитов среднего размера с омоложенным хроматином и обильной, часто с зернистостью цитоплазмы. Опухолевые клетки экспрессируют  $\gamma\delta$ -тип Т-клеточного рецептора, который связан с CD3-комплексом, CD2, CD56+/-, но не экспрессируют CD5, CD7, CD4, CD8. Из цитотоксических белков выявляются TIA-1, перфорин и гранзим В могут отсутствовать. Цитогенетически часто обнаруживается изохромосома 7, трисомия 8 и потеря Y-хромосомы. При крайне агрессивном течении практически не чувствительна к полихимиотерапии [6].

#### **Лечение**

Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома печени – высокохимиочувствительная опухоль. Проведение полихимиотерапии по программе CHOP позволяет добиться до 83% полных ремиссий до 70 % 5-летней безрецидивной выживаемости. При наличии факторов плохого прогноза рационально использовать интенсивную полихимиотерапию, которая также крайне эффективна. Дополнительные преимущества лучевой терапии не доказаны. Хирургическое лечение без последующей химиотерапии не рационально [7].

#### **Первичные лимфатические опухоли яичников**

Первичные лимфомы яичников – редкая экстранодальная лимфатическая опухоль, встречающаяся в 1–1,5% случаев всех опухолей яичников [1]. Наиболее часто диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома (центробластный и иммунобластный варианты), реже лимфома Беркитта, CD30+, ALK+ - анаплазированная, лимфобластная, фолликулярная лимфомы [2, 3].

#### **Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома**

**Эпидемиология.** Средний возраст пациентов 47 лет [1].

**Клиника.** Двустороннее поражение выявляется в 41–71% случаев [1]. 80% больных имеют генерализованные стадии заболевания (III–IV) по классификации Ann Arbor [4]. Клинические проявления неспецифичны: боли в области живота, увеличение его размеров, иногда пальпируется опухолевое образование.

**Диагностика.** Диагноз устанавливается на основании биопсии яичника, однако в большинстве случаев выполняется одно- или двусторонняя овариоэктомия с целью сокращения опухолевой массы [5].

**Морфология.** Рисунок строения яичника полностью или частично стерт за счет диффузной пролиферации средних и крупных саркомных клеток с выраженными признаками полиморфизма с атипичными ядрами разных размеров и формы, уродливыми ядрышками.

В отпечатках выявляются атипичные крупные клетки с уродливыми ядрами с волокнистой или бластной структурой хроматина, множественными разновеликими нуклеолами. Выражены клеточный атипизм и полиморфизм.

#### **Иммунофенотип**

Опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные маркеры: (CD 19+, 20+, 22+, 79a+, FMC7+),

к/л+, CD10-/+, bcl-6-/+, bcl-2-/+, CD5-, CD23-, CD43-, циклин D1-, пролиферативная активность (Ki-67) >50%.

**Цитогенетика.** Диагноз ДВККЛ устанавливается методом исключения других заболеваний: не выявляются транслокации t(11;14), t(8;14)(q24;q32) и варианты перестройки гена с-тус, характерные для лимфомы из клеток мантийной зоны и лимфомы Беркитта соответственно.

**Лечение.** В связи с высокой химиочувствительностью проведение овариоэктомии нецелесообразно. Терапия СНОР и СНОР-подобными курсами позволяет достигнуть ремиссии у 60% больных, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет около 35–46% [1, 6]. В связи с агрессивностью данной экстранодальной лимфомы показана интенсификация терапии I линии – применение программы NHL-BFM, что позволяет достичь ремиссии и длительной безрецидивной выживаемости у большинства больных.

**Прогноз.** При терапии СНОР-подобными курсами прогноз неблагоприятный, при интенсификации терапии возможно увеличение безрецидивной и общей выживаемостей до 85–90%.

#### Лимфома Беркитта

**Эпидемиология.** При лимфоме Беркитта яичники поражаются у 60% женщин. Средний возраст пациенток – 26 лет [7].

**Клиническая картина.** У 72% больных диагностируют двустороннее поражение, в 29% случаях оно сочетается с вовлечением матки. Заболевание характеризуется коротким анамнезом заболевания: быстрым ростом опухоли, увеличением живота за счет массивного конгломерата и специфического асцита. В клинической картине отмечаются боли в нижних отделах живота, реже пояснице, кровянистые выделения из половых путей. Во всех случаях наиболее ранним признаком опухолевого поражения яичников (до отчетливой визуализации объемного образования) является появление свободной жидкости в нижних отделах брюшной полости. У 29% больных поражение яичников сочетается с вовлечением в опухолевый процесс молочных желез. У 57% пациенток выявляются В-симптомы, у 72% – повышение ЛДГ. У всех женщин диагностированы генерализованные стадии заболевания [7–9].

**Диагноз** устанавливается в соответствии с критериями лимфомы Беркитта.

Макроскопически: яичники резко увеличены в размерах, часто с участками кровоизлияний (рис. 253).



Рис. 253. Удаленные яичники у больной с лимфомой Беркитта. Макропрепарат. Яичники резко увеличены в объеме, видны множественные кровоизлияния.

**Морфология.** В гистологическом препарате выявляется диффузный рост мономорфных средних клеток, одинакового размера и формы с круглым или овальным ядром, по размеру превышающим ядро малого лимфоцита в 2 раза. 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. 254).

В цитологическом препарате выявляется мономорфный клеточный состав: клетки средних и крупных размеров с бластной структурой хроматина, интенсивно базофильной вакуолизированной цитоплазмой. В одном поле зрения визуализируются 6 митозов (показаны стрелкой).

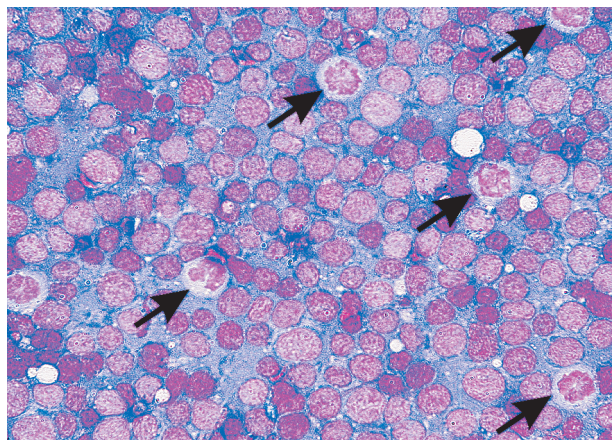


Рис. 254. Отпечаток опухоли яичника той же больной, (имм.).

Мономорфный клеточный состав с бластной структурой хроматина, интенсивно базофильной вакуолизированной цитоплазмой. В одном поле зрения визуализируются 6 митозов (показаны стрелкой).



фильная с различным количеством вакуолей, располагающихся, как правило, в одной области цитоплазмы. Характерно присутствие большого количества макрофагов с пикнотическими клетками внутри. Множество митозов (один и более в каждом поле зрения) (рис. 255).

**Иммунофенотип.** Опухолевые клетки  $\text{slg}^+$ , экспрессируют В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a),  $\text{bcl-6}^+$ ,  $\text{CD10}^+$ ,  $\text{CD23}^-$ ,  $\text{CD5}^-$ ,  $\text{CD34}^-$ ,  $\text{TdT}^-$ ; маркеры герминального центра  $\text{CD10}^+$  и  $\text{bcl-6}^+$ , фракция пролиферирующих клеток (Ki-67) приближается к 100% (рис. 27).

**Цитогенетика.** Выявляется транслокация  $\text{t}(8;14)(\text{q24;q32})$  или ее варианты:  $\text{t}(2;8)(\text{p12;q24})$  или  $\text{t}(8;22)(\text{q24;q11})$ .

**Лечение и прогноз.** В связи с высокой химиочувствительностью лимфомы Беркитта выполнение овариэктомии нецелесообразно. Терапия по высокоинтенсивным программам ЛБМ-04, NHL-BFM-90, CODOX-M/IVAC, Hyper-CVAD позволяет достигнуть ремиссии у 65–90% больных и увеличить 3–5-летнюю безрецидивную выживаемость до 60–95% [10].

### Первичные лимфатические опухоли матки Лимфомы матки

В большинстве случаев выявляется диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома [1]. Описаны единичные случаи других вариантов лим-

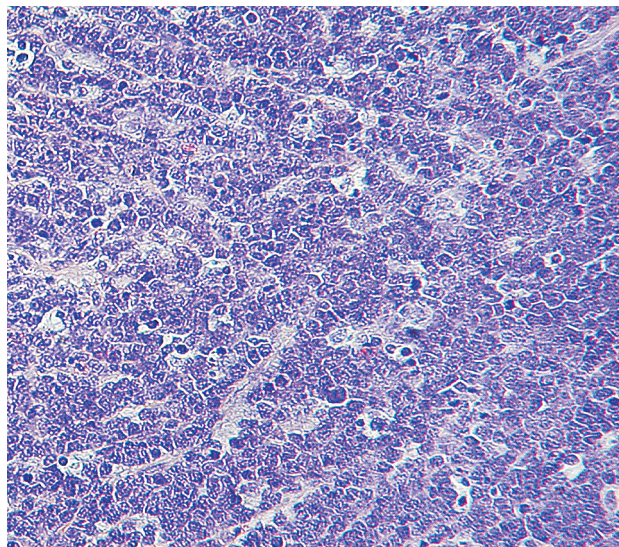


Рис. 255. Гистологический срез опухоли яичников у больной с лимфомой Беркитта, (мал. ув.).

Диффузная пролиферация клеток крупных и средних размеров с умеренно выраженным клеточным полиморфизмом, обилие макрофагов, создающих картину «звездного неба».

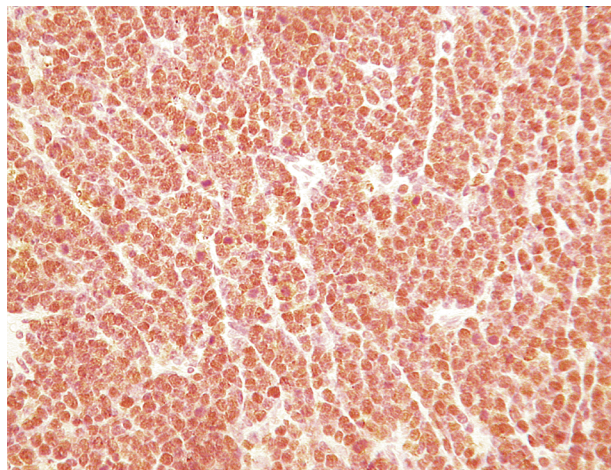


Рис. 256. Иммуногистохимический препарат яичников той же больной, окраска моноклональными антителами к Ki-67 (мал. ув.). Окрашены ядра практически всех опухолевых клеток – пролиферирующая фракция 100%.

фом: внутрисосудистой В-клеточной крупноклеточной лимфомы, периферической Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта [2, 3].

**Эпидемиология.** Средний возраст пациентов 56 лет [4,5].

**Клиника.** У большинства больных диагностируются локализованные стадии заболевания (I–IIЕ) по классификации Ann-Arbor [6]. Основными клиническими симптомами являются боли внизу живота, метроррагия. Выявляется диффузное или узловое, чаще множественное поражение миометрия тела матки или шейки матки [7, 8], эндометрий поражается редко. У половины пациентов выявляются В-симптомы, повышение ЛДГ.

**Диагностика.** Диагноз устанавливается на основании биопсии матки, однако в большинстве случаев выполняется пангистерэктомия, реже экстирпация матки с/без придатков с целью сокращения опухолевой массы [1, 4].

**Морфология.** Пролиферация клеток средних и крупных размеров с выраженными признаками атипизма и полиморфизма.

**Лечение.** Опухоль высокохимиочувствительна: терапия СНОР и СНОР-подобными курсами позволяет достигнуть долгосрочной ремиссии у большинства больных [4, 5]. В связи с высокой химиочувствительностью, быстрой регрессией опухоли при проведении цитостатической терапии выполнение оперативных вмешательств не показано. Эффективность лучевой терапии не доказана.

**Прогноз.** Благоприятный.

### Первичные лимфатические опухоли молочной железы

Первичные лимфатические опухоли молочной железы – гетерогенная группа редких экстранодальных лимфатических опухолей, встречающаяся в 0,5% случаев всех новообразований железы, и 2,2% – экстранодальных лимфом [1, 2]. Лимфомы молочных желез отличаются плохим прогнозом по сравнению с другими экстранодальными лимфатическими опухолями.

**Эпидемиология.** В заболеваемости выделяют 2 возрастных пика: первый наблюдается у молодых женщин 30–35 лет, как правило, с двусторонним поражением молочных желез, с диагнозом диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы или лимфомы Беркитта, второй – в 55–60 лет при одностороннем поражении и выявляемом диагнозе лимфоцитомы молочной железы (MALT-лимфомы) [1, 3].

#### Первичная лимфосаркома молочных желез

Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома составляет, по разным данным, 46–71% всех первичных лимфатических опухолей молочной железы [1].

**Клиническая картина.** Чаще выявляется двустороннее поражение. Большинство пациенток имеют I–IIЕ стадии заболевания по классификации Ann Arbor [1]. У многих женщин поражения молочных желез выявляется в период беременности или лактации как при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме, так и при лимфоме Беркитта [4–6]. Анамнез заболевания не превышает 1–2 мес [2].

**Диагностика.** При ультразвуковом исследовании, компьютерной томографии, маммографии выявляется единичное или множественные образования в ткани одной или обеих желез. Диагноз устанавливается на основании гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований биоптата молочной железы [7].

**Морфология.** При диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме рисунок строения железы полностью или частично стерт за счет диффузной пролиферации средних и крупных саркомных клеток с выраженными признаками полиморфизма с атипичными ядрами разных размеров и формы, уродливыми ядрышками.

В отпечатках выявляются атипичные крупные клетки с уродливыми ядрами с волокнистой или бластной структурой хроматина, множественными разновеликими нуклеолами. Выражены клеточный атипизм и полиморфизм.

При лимфоме Беркитта, как правило, выявляется не классический, а атипичный морфологический вариант – Беркиттоподобная лимфома с умеренно выраженным полиморфизмом – 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. 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.

**Иммунофенотип.** Иммунофенотип соответствует наблюдаемому при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме: CD 19+, 20+, 22+, 79a+, bcl-2-, CD5-, CD23-, CD43-, циклин D1-. Большинство диффузных В-крупноклеточных лимфосарком – негерминального происхождения: CD10-, bcl-6-, чем объясняется плохой прогноз заболевания. Отличительной особенностью является высокая пролиферативная активность – 80–100% [1].

При лимфоме Беркитта опухолевые клетки slg+, 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%. Экспрессия CD10 и bcl-6 подтверждают происхождение клеток лимфомы Беркитта из герминального центра.

**Цитогенетика.** При диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме специфических хромосомных aberrаций нет. Для установления данного диагноза необходимо отсутствие таких цитогенетических маркеров, как транслокаций t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q24;q11), t(2;8)(p12;q24), патогномоничных для лимфомы Беркитта, t(11;14)(q13;q32), типичной для лимфомы из клеток мантийной зоны. Как и при других вариантах диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы, часто выявляются комплексные нарушения кариотипа.

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).

**Лечение.** Выполнение мастэктомии или резекции железы в качестве первого этапа терапии с целью сокращения опухолевой массы нецелесообразно. Проведение химиотерапии



СНОР-подобными курсами с последующей лучевой терапией или без нее. Позволяет достичь долгосрочную ремиссию только у половины больных [2], что диктует необходимость поиска новых подходов к терапии данной группы агрессивных лимфосарком. В связи с недостаточной эффективностью СНОР-подобных курсов, рекомендованы интенсификация терапии первой линии, проведение лечения по протоколу терапии лимфомы Беркитта – NHL-BFM-90.

Лимфома Беркитта лечится по коротким высокоинтенсивным программам: NHL-BFM, Hyper-CVAD, CODOX-M/IVAC, LMB, ЛБ-М-04 (см. раздел «Лимфома Беркитта»).

**Прогноз.** Лимфосаркома, развивающаяся при трансформации лимфоцитомы, имеет худший прогноз, чем диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома de novo.

5-летняя безрецидивная выживаемость при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме при комбинированном лечении: хирургическом, химиотерапии СНОР-подобными курсами и лучевой терапии составляет 57% при IE, 47% – при IIE стадии, 5-летняя общая выживаемость – 43%, что значительно хуже, чем при экстранодальных лимфосаркомах другой локализации. При диссеминированном процессе прогноз крайне неблагоприятный.

При лечении лимфомы Беркитта по интенсивным протоколам прогноз благоприятный: 3-5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 65–95%, общая – 60–85%.

#### **Первичная лимфоцитома молочных желез**

Лимфоцитома молочных желез (MALT-лимфома) – зрелоклеточная лимфатическая опухоль, развивающаяся из мукозоассоциированной лимфоидной ткани протоков железы и характеризующаяся медленным, относительно доброкачественным течением [8]. Лимфоцитома составляет, по разным данным, 21–64% от всех первичных лимфатических опухолей молочных желез [8].

**Клиническая картина.** Чаще выявляется одностороннее поражение. Большинство больных имеют I–IIЕ стадии заболевания по классификации Ann Arbor [1]. Двустороннее поражение выявляется у 13% женщин. Около 3% лимфоцитом молочных желез трансформируются в диффузную В-крупноклеточную лимфосаркому [1].

**Диагностика.** Диагноз устанавливается на основании морфологического, иммуногистохи-

мического и цитогенетического исследований биоптата молочной железы [7].

**Морфология.** В гистологическом препарате выявляется феномен колонизации реактивных фолликулов – внедрение опухолевых клеток в светлые центры размножения. В дальнейшем отмечается слияние инфильтратов с образованием больших фокусов поражения и исчезновением фолликулов. Клетки-центроцитоподобного типа мелкого и среднего размера с неправильным контуром ядерной мембраны, умеренно плотным хроматином, слабо заметным ядрышком и относительно обильной бледноокрашенной цитоплазмой. В части случаев наблюдается плазмочитарная дифференцировка. Также характерно наличие лимфоэпителиальных поражений за счет инвазии опухолевых лимфоцитов в железы с последующим разрушением эпителиальных структур. Может быть небольшая примесь более крупных клеток типа центробластов и иммунобластов.

В отпечатках клеточный состав представлен лимфоцитами – мелкими клетками с темными пикнотичными ядрами, с гомогенной структурой хроматина и характерными трещинами в ядре и пролимфоцитами – более крупными клетками со светлыми ядрами, в которых видны (иногда не очень отчетливо) ядрышки.

При саркомной трансформации выявляется морфологическая картина, типичная для диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы.

**Иммунофенотип.** Опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные маркеры: (CD19+, 20+, 22+, 79a+, FMC7+), slg+ (IgM+, IgD+/-), CD10-, 5-, 23-, 43-, 103-, циклин D1-. Антигены активации и пролиферации, как правило, не выявляются либо определяются в небольшом числе клеток.

**Цитогенетика.** Характерных хромосомных аномалий нет.

**Лечение.** Лечение флударабином (FC-флударабин+циклофосфан, FM – флударабин+митоксантрон, FMC – флударабин+митоксантрон+циклофосфан) позволяет достигнуть ремиссии у большинства больных MALT-лимфомой. Большинство рецидивов оказываются химиочувствительными к флударабинсодержащим курсам при повторном его использовании. Возможно сочетание химиотерапии с моноклональными антителами (мабтерой).

**Прогноз.** Менее благоприятный, чем при лимфоцитомах другой локализации: 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 60% [8].

**Первичные лимфатические опухоли почек**

Первичные лимфатические опухоли почек – гетерогенная группа редких экстранодальных лимфосарком, встречающаяся в 0,1–0,7% случаев всех экстранодальных лимфом и 1% всех новообразований почек [1, 2]. В большинстве случаев первичного поражения почки выявляется диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, значительно реже – лимфома Беркитта, фолликулярная, Т-клеточная, [3, 4]. Вторичное поражение почек при лимфосаркомах встречается достаточно часто: в 30–60% случаев по данным аутопсий, и в 3–8% – по результатам компьютерной томографии [5].

Первичная лимфосаркома почки отличается плохим ответом на «стандартную» терапию лимфом СНОР и СНОР-подобными курсами и ранней диссеминацией процесса [1].

**Эпидемиология.** Средний возраст больных 60–66 лет; мужчины болеют чаще [1, 2].

**Клиника.** Течение заболевания агрессивное и характеризуется быстрой диссеминацией. Наиболее распространенными клиническими симптомами являются боль в поясничной области, симптоматика острой почечной недостаточности, реже – гематурия. Протеинурия выражена незначительно или отсутствует. В-симптомы (лихорадка, похудание, потливость) выявляются у большинства больных. В 10–43% случаев выявляется двухстороннее поражение почек [1, 5].

**Диагностика.** При компьютерной томографии в 10–20% случаев выявляются единичные очаги в паренхиме почек, в 60% – множественные, инфильтрация паранефральной клетчатки диагностируется у 10–30% пациентов, забрюшинная лимфаденопатия – у половины больных [5, 6]. При наличии единичного очага в паренхиме почки выявляется солитарная опухоль, как правило, больших размеров – 15 см и более, резко деформирующая контур почки и прорастающая в окружающие ткани и сосуды.

**Морфология.** Рисунок строения почки полностью или частично стерт за счет диффузной пролиферации клеток средних и крупных размеров с выраженными признаками атипизма и полиморфизма с неправильной формы ядрами, множественными уродливыми ядрышками. Некрозы, кровоизлияния, кальцинаты в ткани опухоли, типичные для рака почки, встречаются крайне редко [5].

В отпечатках выявляются крупные уродливые саркомные клетки с большими ядрами неправильной формы с волокнистой или бластной структурой хроматина, множественными разновеликими нуклеолами с признаками атипии.

Выражен клеточный полиморфизм. Встречается цитоплазматическая митозы.

**Иммунофенотип.** Иммунофенотип соответствует наблюдаемому при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме, пролиферативная активность более 50%.

**Цитогенетика.** Специфических хромосомных aberrаций нет. Как и при других вариантах диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме выявляются комплексные нарушения кариотипа.

**Лечение.** Нефрэктомия с последующей химиотерапией СНОР-подобными курсами и лучевой терапией позволяют достичь ремиссии у 50% больных, однако 3-летняя безрецидивная выживаемость не превышает 35%. При двустороннем поражении почек лечение СНОР-подобными курсами удается достигнуть ремиссии у 30% больных.

Рекомендована интенсификация терапии первой линии – лечение по высокоинтенсивным программам – NHL-BFM, LMB, CODOX-M/IVAC. Проведение нефрэктомии в качестве первого этапа лечения с целью сокращения опухолевой массы нецелесообразно. Раннее начало химиотерапии позволяет быстро сократить размеры опухоли и нормализовать почечную функцию. При лечении по интенсивным протоколам последующая лучевая терапия не показана.

**Первичные лимфатические опухоли яичка**

Первичные лимфосаркомы яичка – редкая экстранодальная лимфатическая опухоль, встречающаяся в 1–2% случаев всех лимфом и 1–7% всех опухолей яичек и являющаяся наиболее частой опухолью яичек у мужчин старше 60 лет [1, 2]. В большинстве случаев выявляется диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, значительно реже – лимфома Беркитта, лимфобластная, фолликулярная, Т-клеточная, NK-клеточная лимфомы, плазмочитома [2–5]. У детей поражение яичка встречается при лимфоме Беркитта и остром лимфобластном лейкозе [6].

Лимфосаркома яичка является наиболее прогностически неблагоприятной экстранодальной лимфатической опухолью с плохим ответом на стандартную химиотерапию СНОР и СНОР-подобными курсами и частым ранним метастазированием. Как правило, отмечается метастазирование в контрлатеральное яичко и/или ЦНС, реже в другие экстранодальные органы (кожу, орбиту, легкие) [7].

**Эпидемиология.** Заболевание чаще встречается у пожилых мужчин, 90% больных составляют пациенты старше 60 лет. Средний возраст



больных с первичной лимфосаркомой яичка – 74 года, 63% были старше 70 лет [8].

**Клиническая картина.** Чаще выявляется одностороннее поражение. Большинство больных имеют I–IIЕ стадии заболевания по классификации Ann-Arbor [1]. Билатеральное поражение яичек выявляется у 15–18% больных, поражение ЦНС, Вальдейерова кольца, придаточных пазух носа в дебюте заболевания – у 20–25% пациентов, в 6% случаев диагностируется ВИЧ-инфекция [9].

**Диагностика.** Диагноз устанавливается на основании гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований биоптата. Проведение орхифуникулэктомии с диагностической и лечебной целью нецелесообразно.

**Морфология.** Рисунок строения яичка полностью или частично замещен диффузной пролиферацией атипичных опухолевых клеток средних и крупных размеров с выраженными признаками полиморфизма с неправильной формы ядрами, уродливыми ядрышками, слабо или умеренно базофильной цитоплазмой (рис. 257, 258).

В отпечатках выявляются саркомные клетки с крупными уродливыми ядрами с волокнистой или бластной структурой хроматина, множественными разновеликими нуклеолами. Выражен клеточный полиморфизм и атипизм.

**Иммунофенотип.** Иммунофенотип соответствует наблюдаемому при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме, пролиферативная активность более 50%.

**Цитогенетика.** Специфических хромосомных aberrаций нет. Для установления диагноза диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы необходимо отсутствие таких цитогенетических маркеров как транслокаций  $t(8;14)(q24;q32)$ ,  $t(8;22)(q24;q11)$ ,  $t(2;8)(p12;q24)$ , патогномоничных для лимфомы Беркитта,  $t(11;14)(q13;q32)$ , типичной для лимфомы из клеток мантийной зоны. Как и при других вариантах диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомы часто выявляются комплексные нарушения кариотипа.

**Лечение.** Наилучшие результаты получены при сочетании полихимиотерапии (антрациклин-содержащих курсов) с профилактикой нейролейкемии и облучением мошонки и региональных лимфоузлов [8], однако даже при комбинированной химиотерапии 5-летняя безрецидивная и общая выживаемости не превышают 30% [10]. С целью повышения эффективности химиотерапии Aviles A. и соавторы добавляли к антрациклин-содержащим курсам высокие дозы метотрексата  $6 \text{ g/m}^2$  с последующей лучевой терапией на область мошонки при IЕ стадии и мошонки и ре-

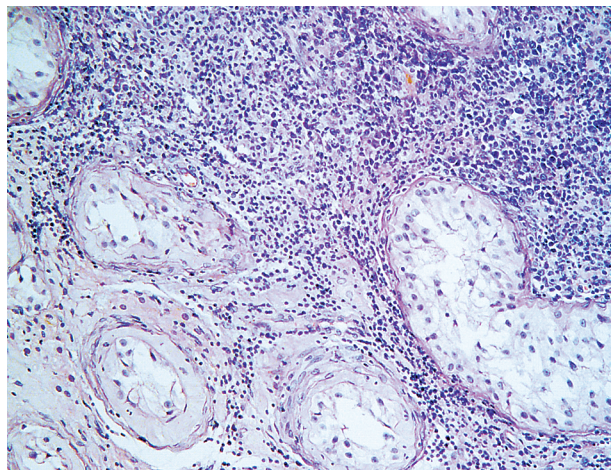


Рис. 257. Лимфосаркома яичка. Гистологический срез биоптата яичка (мал. ув.).

Массивная лимфоидная инфильтрация, проникающая между канальцами органа, при этом сами канальцы атрофичны, интактны.

гиональных лимфоузлов при IIЕ стадии. Из 36 больных 33 (97%) пациента достигли ремиссии, однако у 64% из них диагностирован рецидив в период 61–120 месяцев. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 32%, 5-летняя общая выживаемость – 30%. Отличительной особенностью являлось отсутствие рецидивов в контрлатеральное яичко и ЦНС, но выявлялись метастазы в легкие, костный мозг и диссеминация процесса [11]. Таким образом, даже при интенсификации терапии не удается достичь стойкой ремиссии и долголетней выживаемости у большинства больных. Необходим поиск новых подходов к терапии данного заболевания.

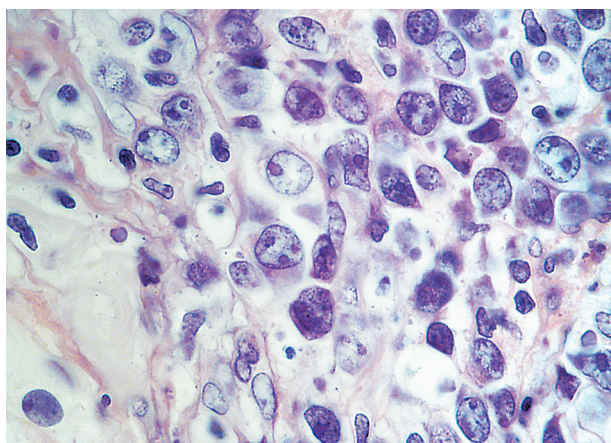


Рис. 258. Лимфосаркома яичка. Тот же препарат (мал. ув.).

Субстрат опухоли представлен крупными лимфоидными клетками со светлыми ядрами и полиморфными ядрышками.