

УДК 616-006.441.04-02-07-08

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ: НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, КЛАССИФИКАЦИИ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

А.А. Усенова, Г.К. Батырканова

Представлены современные аспекты этиологии, классификации, диагностики и лечения неходжкинских лимфом, а также перспективы развития генетических исследований.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы; этиология; диагностика; лечение.

NON-HODGKIN'S LYMPHOMA, SOME MODERN ASPECTS OF ETIOLOGY, CLASSIFICATION, CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS AND TREATMENT

A.A. Usenova, G.K. Baturkanova

The work regards the modern aspects of etiology, classification, diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphoma and prospects for the development of genetic research.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma; the etiology; diagnosis; treatment.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это гетерогенная группа злокачественных лимфопрлиферативных опухолей, отличающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу. Для определения этой патологии ранее использовался предложенный Р. Вирховым в середине прошлого века термин “лимфосаркомы”, являющийся синонимом термина “неходжкинские лимфомы”. Выделение различных вариантов НХЛ, основанное изначально только на морфологических особенностях опухолей, в настоящее время базируется на иммунофенотипических характеристиках опухолевых клеток и является комплексным, учитывающим клиническую картину и другие биологические особенности.

Основными моментами, определяющими клинические черты заболевания и прогноз, являются стадия дифференцировки клеток, из которых состоит опухоль, и характер роста вовлеченного лимфатического узла (фолликулярный или диффузный). Достижения иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии позволяют выделять специфические субтипы лимфом, различающиеся клиническим течением, ответом на терапию и прогнозом. Так, в зависимости от субтипа лимфомы прогноз может варьировать от благополучного (выживаемость 10–20 лет) до крайне неблагоприятного (выживаемость менее 1 года) [1–3].

Представления об эпидемиологических характеристиках неходжкинских лимфом необходимы для диагностики, так как имеются особенности их географического распространения, а многие варианты являются крайне редкими. В-лимфобластная лимфома/лейкоз характеризуется преимущественной встречаемостью у детей. В классификации ВОЗ указывается, что среди заболевших 75 % составляют пациенты в возрасте моложе 18 лет, средний возраст составляет 20 лет. Т-лимфобластная лимфома/лейкоз составляет в детском возрасте около 15 % случаев. Однако среди всех лимфобластных лимфом значимо преобладают Т-клеточные (85–90 %). Обратные соотношения наблюдаются в отношении лимфом с иммунофенотипом зрелых лимфоцитов: они характерны для взрослых, а В-клеточные составляют более 90 %. Фолликулярная лимфома наиболее часто встречается в США и Западной Европе, реже – в Южной Америке, Восточной Европе, Африке и Азии. Лимфома Беркитта является эндемичной для экваториальной Африки. Максимальный уровень заболеваемости приходится на 70–79 лет за счет неходжкинских лимфом, тогда как рост заболеваемости в третьей декаде жизни произошел за счет лимфомы Ходжкина. В целом наблюдается линейная зависимость возраста и заболеваемости всеми формами лимфом. “Первую пятерку” среди В-клеточных лимфом составляют в порядке убыв-

вания диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, экстранодальная MALT-лимфома, лимфома из малых лимфоцитов, лимфома из зоны мантии. Две первые формы вместе составляют не менее 50 % случаев [3–5]. Этиология неходжкинских лимфом остается неизвестной.

Факторы риска могут быть генетическими (наследственными), связанными с образом жизни и окружающей средой: возраст, врожденные нарушения иммунной системы, ожирение, радиация, бензол, гербициды и инсектициды, приобретенный иммунодефицит, инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита человека, вирус Эпштейна – Барра, бактерия *Helicobacter pylori*.

Наиболее распространенными в Европе и Америке были классификации L-C (Lukes – Collens), WF (Working Formulation, 1982), КК (Kiel). Однако они были недостаточно сопоставимы, не все формы имели четкие диагностические признаки. В 1994 г. была предложена пересмотренная Европейско-Американская классификация (схема) новообразований лимфоидной ткани, получившая аббревиатурное название “REAL” (от “Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms”). Эта схема оказалась удачной и легла в основу последней классификации ВОЗ (2001), в том числе с последующими пересмотрами и дополнениями.

Классификация ВОЗ (2001 г.)

В-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

I. Опухоли из предшественников В-лимфоцитов

В-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников В-клеток (острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток).

II. Зрелые В-клеточные опухоли (В-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов): хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов; В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; лимфоплазмочитарная лимфома; селезеночная лимфома маргинальной зоны; волосатоклеточный лейкоз; плазмочитарная миелома; моноклональная гаммапатия с неопределенным потенциалом; солитарная плазмочитома костей; внекостная плазмочитома; первичный амилоидоз; болезнь тяжелых цепей; экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (лимфома лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками; MALT-лимфома); нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны; фолликулярная лимфома; лимфома из клеток зоны мантии; диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома; внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная

лимфома; первичная лимфома серозных полостей; лимфома/лейкоз Беркитта.

III. В-клеточные лимфопрлиферативные процессы с неопределенным опухолевым потенциалом: лимфоматоидный гранулематоз; посттрансплантационное лимфопрлиферативное заболевание, полиморфноклеточное.

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

I. Опухоли из предшественников Т-лимфоцитов

Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников Т-клеток (острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток).

II. Т- и НК-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов

Лейкозы и первично диссеминированные лимфомы: Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; Т-клеточный лейкоз из крупных гранулярных лимфоцитов; агрессивный НК-клеточный лейкоз; Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых.

Кожные лимфомы: грибовидный микоз; синдром Сезари; первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома; лимфоматоидный папулез.

III. Другие экстранодальные лимфомы: экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип; Т-клеточная лимфома типа энтеропатии; гепатолиенальная Т-клеточная лимфома; панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной клетчатки.

IV. Лимфомы лимфатических узлов: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; лимфома из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненная; анапластическая крупноклеточная лимфома.

V. Опухоль неопределенной дифференцировки: бластная НК-клеточная лимфома.

Как уже было сказано, характер клинических проявлений при лимфоме и интенсивность выраженности отдельных симптомов зависит, главным образом, от степени дифференцировки клеток, составляющих морфологический субстрат опухоли. Общая симптоматика складывается из обычных для неоплазий клинических симптомов: слабости, повышенной утомляемости, снижения массы тела. Специфичность этих симптомов мала. Достаточно патогномоничными для развития лимфопрлиферативной опухоли является триада признаков: проливные поты (особенно в ночные часы), немотивированный кожный зуд, плохая переносимость укусов кровососущих насекомых. В ряде случаев появление одного или нескольких симптомов из указанной триады может на несколько лет опережать развитие самой опухоли [6–8].

Диагноз опухоли лимфоидной ткани должен основываться на гистологическом и иммуногисто-

химическом исследовании биоптата, полученного при эксцизионной или инцизионной биопсии лимфатического узла. Иммуногистохимическое исследование опухолей лимфоидной ткани является методом выбора при необходимости дифференциальной диагностики опухолей с выраженным сходством гистологического строения.

Признаки, объединяющие лимфомы в группы сходного гистологического строения: пролиферация бластных клеток; диффузная пролиферация мелких клеток; диффузная пролиферация крупных клеток; фолликулярный рост лимфоидной ткани; нодулярный характер роста опухолевой ткани; анапластическая морфология лимфоидных клеток; диффузная полиморфноклеточная лимфоидная пролиферация; лимфогранулематозоподобное строение опухоли.

Точное определение морфоиммунологического варианта опухоли в соответствии с современными требованиями необходимо для определения лечебной тактики, поэтому в план обследования, помимо общепринятых методов исследования, должны быть включены дополнительные. Томография органов грудной клетки, КТ и УЗИ органов и лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов, гастроскопия и фиброларингоскопия, трепанобиопсия костного мозга позволяют достоверно определить стадию заболевания, что в дальнейшем существенно повлияет на тактику лечения и прогноз.

Однако, несмотря на проведение иммуногистохимического исследования, особенности гистологического строения опухоли лимфоидной ткани, неоднозначные результаты иммунофенотипирования не позволяют верифицировать диагноз лимфомы. Это требует применения методов молекулярной генетики, которые позволяют обнаружить изменения генома опухолевых клеток. Дифференциальная диагностика реактивных гиперпластических процессов лимфоидной ткани и лимфом с помощью методов молекулярной генетики основывается на диагностике моноклональности. Идентичность перестройки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов или генов Т-клеточных рецепторов в изучаемой популяции клеток означает моноклональность и расценивается как аргумент, свидетельствующий в пользу опухолевой природы процесса.

Современная терапия НХЛ основывается на точной верификации морфоиммунологического варианта опухоли.

Оперативный метод имеет ограниченное применение у больных НХЛ и обычно показано только при одиночных опухолях желудочно-кишечного

тракта. Кроме этого, с целью улучшения качества жизни пациента, оперативное вмешательство проводится при угрожающих жизни пациента состояниях (кровотечение, кишечная непроходимость, перфорация стенки кишки).

Лучевая терапия у больных НХЛ обычно применяется в комбинации с химиотерапией по следующему схеме (“сэндвич”): 2–3 цикла химиотерапии – лучевая терапия – 2–3 цикла химиотерапии. Облучение в дозе 34–36 Гр проводят исходные зоны поражения или зоны бывшего поражения.

Химиотерапия является основным методом лечения, применяемым при всех вариантах лимфом независимо от гистологического строения, стадии и локализации процесса. Чувствительность опухолевых клеток определяется к большинству цитостатиков. Эффективность монохимиотерапии колеблется в пределах 60–70 %, при этом частота полных ремиссий не превышает 20 %. Поэтому в большинстве случаев более обосновано использование полихимиотерапии. В данном случае частота ремиссий составляет 85–95 %, при наличии полных 40–60 % [2, 8–10].

Режим СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) является “золотым стандартом” лечения больных НХЛ, но полная ремиссия достигается только в 50–55 % случаев, 3-летняя безрецидивная и общая выживаемость составляют 30 и от 35 до 40 %, соответственно. Добавление этопозида (схема СНОЕР) обусловливается увеличением частоты наступления полных ремиссий почти на 10 % и 5-летней безрецидивной выживаемостью почти на 12 %.

Более 90 % В-клеточных НХЛ экспрессируют CD 20, который присутствует на нормальных и злокачественных пре-В и зрелых В-клетках, но не обнаружен на гемопоэтических стволовых клетках, про-В-клетках и нормальных плазматических клетках. Терапия анти-CD20 МКА (моноклональные антитела) – это лечебное воздействие, обладающее уникальным механизмом действия: прямая индукция апоптоза и усиление комплемент- и антителозависимой цитотоксичности, тумороспецифичность и способность снижать токсичность лечебного средства относительно клеток “хозяина”. Препаратом данной группы является ритуксимаб – химерические анти-CD20 моноклональные антитела, обладающие способностью специфически связываться с трансмембранным антигеном CD20 нормальных и злокачественных В-лимфоцитов, индуцируя антитело-зависимую и комплемент-зависимую цитотоксичность. Сравнительные исследования показали более высокие показатели как непосредственной эффективности (частота полных ремиссий значительно выше в группе R-CHOP –

73,1 % против 39,4 % в группе СНОР, $p < 0,01$), так и отдаленных результатов лечения (статистически достоверное улучшение показателей 1-летней выживаемости среди пациентов, получивших лечение по схеме R-СНОР – 69,6 % в сравнении с 35,5 % в группе СНОР, $p < 0,05$) [4, 9, 11, 12].

Современное развитие диагностических мероприятий, включающих в себя не только клиническое, лабораторное, но и молекулярно-генетическое исследования, позволяет провести адекватное лечение пациента с учетом иммуногистологического варианта опухоли. Однако, несмотря на все возможности диагностики и лечения, определенная роль продолжает отводиться факторам риска, определяющим впоследствии прогноз данной патологии.

Прогностическая модель исхода заболевания разработана Международным проектом прогностических факторов НХЛ (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project) с использованием пяти характеристик у первичных больных до начала терапии: возраст > 60 лет; III или IV стадия заболевания (прогрессирующая); вовлечение в патологический процесс более чем одной экстранодальной зоны; общесоматический статус ECOG > 2 ; повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [4, 6].

В результате чего пациенты распределяются на четыре категории:

I категория – больные низкого риска с 0–1 неблагоприятным признаком;

II категория – больные низкого промежуточного риска с двумя неблагоприятными признаками;

III категория – больные высокого промежуточного риска с тремя неблагоприятными характеристиками;

IV категория – пациенты высокого риска с четырьмя или пятью неблагоприятными признаками

Таким образом, совершенствование методов специальной терапии и использование комбинированных радикальных программ лечения, а также прогностические факторы позволили добиться улучшения выживаемости и повышения “качества жизни” больных лимфомами.

Литература

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев. М., 2002. Т. 1. С. 177.
2. Гершанович М.Л. Основные принципы лечения неходжкинских лимфом / М.Л. Гершанович // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 3. С. 185–193.
3. Короленко В.О. Трехлетние результаты применения препарата мабтера (ритуксимаб) в лечении индолентных неходжкинских лимфом, резистентных к стандартной химиотерапии / В.О. Короленко, М.Л. Гершанович, В.В. Тихонова // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50. № 4. С. 421–425.
4. Поддубная И.В. Сравнительная характеристика эффективности схем СНОР и Мабтера + СНОР (R-СНОР) в лечении больных диффузной крупноклеточной В-клеточной неходжкинской лимфомой / И.В. Поддубная, Д.Ш. Османов, Л.Г. Бабичева // Современная онкология. 2006. Т. 6. № 1. С. 55–60.
5. Подольцева Э.И. Особенности лечения агрессивных лимфом / Э.И. Подольцева // Практическая онкология. 2004. Т. 5. № 3. С. 194–202.
6. Distinct types of diffuse large B, cell lymphoma identified by gene expression profiling / A.A. Alizadeh, M.B. Eisen, R.E. Davis et al. // Nature. 2000. Vol. 403. P. 503, 511.
7. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first, line therapy for patients with follicular lymphoma with a low, tumor burden: clinical and molecular evaluation / P. Colombat, G. Salles, N. Brousse et al. // Blood. 2001. Vol. 97. P. 101–106.
8. Hennessy B.T. Non-Hodgkin's lymphoma: an update / B.T. Hennessy, E.O. Hanrahan, P.A. Daly // The Lancet Oncol. 2004. Vol. 5. P. 341–353.
9. A randomized EPOCH vs. CHOP front-line therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients: long, term results / H.M. Khaled, Z.K. Zekri, N. Mokhtar et al. // Ann. Oncol. 1999. Vol. 10. P. 1489–1492.
10. Kreitman R.J. Recombinant toxins for the treatment of cancer / R.J. Kreitman // Curr. Opin. Mol. Ther. 2003. Vol. 5. P. 44–51.
11. 2-weekly vs. 3-weekly CHOP with and without etoposide in young patients with low, risk (low LDH) aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of the completed NHL, B, 1 Trial of the DSH, NHL / M. Pfreundschuh, L. Truemper, R. Schmits et al. // Blood. 2002. Vol. 100. P. 92a (Abstr. 340).
12. Comparison of doxorubicin and mitoxantron in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy / P. Sonneveld, M. de Ridder, H. van der Lelie et al. // J Clin. Oncol. 1995. № 13. P. 2530–2539.