

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра онкологии

Т.В. Костецкая

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2019

УДК 616.15-006.441(075.9)

ББК 55.6я73

К 72

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 3 от 23.04.2019

Автор:

Костецкая Т.В., доцент кафедры онкологии БелМАПО, кандидат
медицинских наук

Рецензенты:

Суколинская Е.В., ведущий научный сотрудник отдела лучевой и
комплексной терапии с лабораторией фотодинамической терапии и
гипертермии с группой химиотерапии ГУ РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова,
кандидат медицинских наук

Кафедра онкологии УО «БГМУ»

Костецкая, Т. В.

К 72 Фолликулярная лимфома : учеб.-метод. пособие / Т. В. Костецкая.
– Минск: БелМАПО, 2019. – 55 с.

ISBN 978-985-584-354-3

В учебно-методическом пособии описаны биологические предпосылки классификаций лимфоидных неоплазий, представлены основные категории злокачественных лимфом, подробно описаны этапы диагностики, разобраны принципы иммунофенотипирования, рассмотрены современные принципы терапии фолликулярных лимфом.

Учебное пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальностям «Онкология» (дисциплина «Опухоли различных локализаций») и «Онкохирургия» (дисциплина «Хирургическое лечение опухолей различных локализаций»), а также повышения квалификации врачей-онкологов, врачей-онкохирургов.

УДК 616.15-006.441(075.9)

ББК 55.6я73

ISBN 978-985-584-354-3

© Костецкая Т.В., 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

Тема занятия: Фолликулярная лимфома.

Общее время занятия: 4 академических часа.

Мотивационная характеристика темы

Злокачественные лимфомы являются одними из наиболее сложных онкологических заболеваний для диагностики. На территории постсоветского пространства издавна так сложилось, что приоритет в диагностике и лечении как лимфомы Ходжкина, так и злокачественных лимфом принадлежит врачам-онкологам, а не гематологам. Это связано с тем фактом, что злокачественные лимфомы представляют собой гетерогенную группу лимфопрролиферативных новообразований с первично нодальной или экстранодальной локализацией с последующим возникновением, в определенных клинических случаях, фазы лейкоемической трансформации. До настоящего времени многие вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза и лечения злокачественных лимфом остаются до конца не изученными. В последние десятилетия в истории этой проблемы произошли коренные изменения. Самое главное событие – создание новой классификации, в которую внесены новые категории, уточнены прежние и даже удалена одна нозологическая единица. В диагностике злокачественных лимфом стало обязательным применение цитогенетических и молекулярно-генетических исследований. Современная ВОЗ–классификация позволяет точно идентифицировать отдельные виды лимфоидных неоплазий и выбрать соответствующую тактику специального лечения. Разработаны и внедрены в клиническую практику новые лекарственные препараты с принципиально новым механизмом противоопухолевого действия: аналоги пурина и цитокины, моноклональные антитела, радиоиммуноконъюгаты и др. Применение химерного моноклонального антитела ритуксимаб позволило добиться определенных успехов в лечении В-клеточных лимфом. Эффективность ритуксимаба показана как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, а также на этапе поддерживающего лечения больных злокачественными лимфомами. Дальнейшие успехи в лечении, вероятно, будут связаны с проведением риск-адаптированной терапии и комбинацией с таргетными генными ингибиторами. Регулярно проводятся международные симпозиумы и конференции, на которых всесторонне обсуждаются новейшие достижения в изучении этой сложной проблемы.

Все перечисленные вопросы освещаются в отечественной литературе в соответствии с большим объемом накопленной современной информации и, поэтому, требуют тщательного рассмотрения и изучения врачебной аудиторией с целью повышения результатов диагностики и лечения злокачественных лимфом в республике.

Цель занятия:

– ознакомить слушателей с аспектами эпидемиологии и этиологии злокачественных лимфом, с основами биологических предпосылок современной классификации лимфоидных неоплазий, с особенностями диагностических этапов, с различными вариантами клинического течения злокачественных лимфом и принципами современного лечения больных;

– способствовать усвоению определенных обязательных этапов клинического обследования пациентов с диагнозом злокачественной лимфомы;

– научить слушателей объективно интерпретировать результаты клинических и инструментальных методов исследования.

Задачи занятия: в результате изучения учебного материала каждый слушатель должен **знать:**

– основные этиологические факторы, способствующие возникновению злокачественных лимфом;

– основные биологические предпосылки, лежащие в основе создания современной классификации лимфоидных неоплазий;

– основной принцип современной ВОЗ классификации злокачественных лимфом;

– этапы диагностики и объем диагностических процедур на этапах обследования;

– клинические особенности индолентных и агрессивных лимфом;

– значение основных факторов прогноза для выбора тактики лечения;

– принципы и основные методы лечения различных вариантов злокачественных лимфом.

К концу практического занятия слушатель должен **уметь:**

– целенаправленно изучить анамнез болезни;

– провести осмотр больного;

– оценить данные пальпации доступных групп периферических лимфатических узлов и органов брюшной полости;

– определить объем необходимых диагностических процедур;

– оценить результаты морфологического исследования биопсии;

– правильно сформулировать клинический диагноз и определить степень распространенности опухолевого процесса;

– определить прогностическую группу согласно международному прогностическому индексу (МПИ);

– определить показания к лекарственному/лучевому компонентам лечения и составить план лечения.

Требования к исходному уровню знаний

Для полноценного усвоения темы слушателю необходимо повторить:

- принципы лекарственного лечения онкологических больных;
- информационный материал по радионуклидной диагностике.

Контрольные вопросы

1. Какие инфекционные агенты причисляют к возможным этиологическим факторам в развитии злокачественных лимфом?
2. Какие факторы внешней среды могут иметь отношение к развитию злокачественных лимфом?
3. Какие органы рассматривают в качестве первичной или центральной лимфоидной ткани?
4. Что входит в понятие MALT-зона?
5. Какие лимфоидные органы и какая лимфоидная ткань рассматриваются как вторичные лимфоидные органы? В каких органах происходит В-клеточная дифференцировка лимфоцитов у эмбриона и у взрослого человека?
6. Какой вид иммунитета формируют В-лимфоциты, а какой – Т-лимфоциты?
7. Какую функцию выполняют НК-клетки и для какого вида злокачественных лимфом они являются гистогенетическим источником?
8. В чем заключается вторичный иммунный ответ и какое отношение к нему имеет герминативный центр? Дайте характеристику герминативного центра.
9. Какой диагностический метод позволяет определить клеточную линию происхождения злокачественной лимфомы?
10. Что представляют собой кластеры дифференцировки?
11. По какому принципу современная ВОЗ- классификация разделяет лимфоидные неоплазии?
12. Какие опухоли возникают из предшественников Т- и В-лимфоцитов?
13. За какой клеткой однозначно закреплен термин «лимфобласт»?
14. Как иначе называется дифференцировочный лейкоцитарный антиген?
15. Какие методы обследования являются обязательными для I этапа диагностики злокачественных лимфом?
16. В чем заключается цель и методы II этапа диагностики злокачественных лимфом?

17. В чем состоит принцип стадирования опухолевого процесса по Ann Arbor?

18. Назовите цель и методы III этапа диагностики злокачественных лимфом?

19. На каком этапе диагностики формируется окончательный диагноз злокачественной лимфомы?

20. Какие три обязательных метода включены в обследование системы кроветворения?

21. Какой вид исследования считается основным для установления диагноза лимфомы?

22. В чем состоит значение ПЭТ как независимого предсказательного критерия для пациентов группы высокого риска рецидива заболевания?

23. В чем заключается процедура рестадирования злокачественной лимфомы?

24. Назовите 5 факторов прогноза, составляющих шкалу Международного прогностического индекса, и прогностические группы пациентов, а также их влияние на тактику лечения агрессивных лимфом.

25. В чем состоит отличие стандартной схемы полихимиотерапии для лечения агрессивных злокачественных лимфом в эпоху ритуксимаба?

26. Как подразделяют злокачественные лимфомы по характеру клинического течения?

27. Почему и для каких пациентов создан возраст-ассоциированный МПИ?

26. Назовите характерные особенности гемобластозов.

27. Причины, диагностика и профилактика лизис-синдрома при лечении злокачественных лимфом.

28. Какая схема химиотерапии считается стандартной при лечении агрессивных лимфом?

29. Какие новые препараты применяются в лечении агрессивных и индолентных лимфом?

30. Как классифицируются по степени злокачественности фолликулярные лимфомы?

31. В чем состоит принципиальное отличие хронического лимфолейкоза от мелкоклеточной В-клеточной лимфоцитарной лимфомы?

32. Для какого типа лимфом исследование с галлием не является информативным и какой альтернативный метод диагностики следует использовать?

33. В каких клинических ситуациях обязательна трепанбиопсия костного мозга с обеих сторон?

34. Для какой группы пациентов с диагнозом злокачественной лимфомы целесообразна тактика «наблюдай и жди»?

35. Какое влияние на клинический прогноз пациента с диагнозом фолликулярной лимфомы оказывает трансформация её в лимфому агрессивную В-клеточную крупноклеточную?

Содержание занятия

Теоретическая часть будет реализована в лекционном зале и включает рассмотрение следующих вопросов:

1. Эпидемиология и этиология злокачественных лимфом.
2. Биологические предпосылки создания современной ВОЗ классификации злокачественных лимфом.
3. Современная ВОЗ классификация злокачественных лимфом.
4. Этапы диагностики злокачественных лимфом.
5. Клинические особенности индолентных и агрессивных лимфом. Синдром Рихтера.

6. Фолликулярная лимфома: критерии, градации и критерии, необходимые для начала специального лечения.

7. Принципы лечения злокачественных лимфом.

Разделы, темы занятия в определенной мере освещены в учебной литературе (см. список литературы). В данном пособии будут изложены те стороны проблемы, которые нуждаются в дополнениях и комментариях.

Практические занятия будут проходить следующим образом:

1. Опрос слушателей с уточнением и разъяснением сложных для понимания вопросов.
2. Осмотр больных злокачественными лимфомами, находящихся на стационарном лечении.
3. Разбор наиболее сложных случаев заболевания и причин поздней диагностики.

Половина учебного времени будет отведена для работы в отделениях для участия в обследовании больных, в рассмотрении методов диагностики, установлении степени распространенности опухоли, в обосновании и выборе метода лечения, в участии в лечении больных с установленным диагнозом. В конце занятия будут подведены итоги работы и оценен уровень подготовки по данной теме.

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА

Злокачественные лимфомы – это большая группа разнородных опухолей, отличающихся друг от друга не только морфологическим строением, цитогенетическими аномалиями, иммунофенотипом, но также клиническим течением, прогнозом и методами лечения. Гистогенетическим источником для злокачественных лимфом являются клетки лимфоидного ростка кроветворения

Впервые использовать термин «злокачественные лимфомы» для обозначения этой группы опухолей предложил Billroth в 1871 году. В специальной литературе также используется другой дополнительный термин – «неходжскинские лимфомы» (НХЛ). Согласно стандартному статистическому учету МКБ-10, в группе лимфом учитываются следующие заболевания:

С 81 – лимфома Ходжкина

С 82-85 – неходжскинские лимфомы: фолликулярная, иммунобластная, крупноклеточная, периферические и кожные Т-клеточные, мелкоклеточная с расщепленными ядрами и ряд других.

С 96 – нелипидный ретикулоэндотелиоз, злокачественный гистиоцитоз, мастоцитоз, истинная гистиоцитарная лимфома и другие новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, неуточненные.

Классификация Всемирной Организации Здравоохранения опухолей лимфоидной ткани последнего 10-го издания предъявляет новые требования к диагностике злокачественных лимфом. Новейшие достижения молекулярной медицины позволяют рассматривать биологию лимфом с совершенно иных позиций. Онкогенетика занимается изучением и сравнением генома различных подтипов лимфом, что позволило получить информацию для более детальной и точной классификации лимфопролиферативных заболеваний. Определение поверхностных антигенов опухолевых клеток создает дополнительную возможность лечения больных с использованием таргетной терапии моноклональными антителами и методом радиоиммунотерапии. Результаты анализа генной экспрессии позволяют проводить таргетную терапию с использованием новых малых молекул.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

В течение последних десяти лет в Беларуси наблюдается ежегодное увеличение числа заболевших неходжскинскими лимфомами: от 470 случаев в 2001 году до 638 случаев в 2010 году, т.е., в 1,4 раза. В 2010 году в

Республике Беларусь зарегистрировано 294 новых случая заболевания среди мужской части населения и 344 новых случая — среди женщин. Заболеваемость неходжскиными лимфомами среди лиц мужского пола на 100 000 населения Беларуси за период 2002/2006/2011 годы составила 4,9/6,1/7,5. Показатели заболеваемости среди женщин оказались ниже и составили 4,0/4,6/6,4 на 100 000 населения.

Заболеваемость НХЛ последовательно возрастает в большинстве стран Запада, начиная с 1960 года. Эта впечатляющая и, пока ещё необъяснимая тенденция, прослеживается даже после вычета случаев ВИЧ-ассоциированных лимфом. Международные показатели заболеваемости злокачественными лимфомами весьма отличаются между собой. Самые высокие — в США, Европе и в Австралии, а самые низкие, как обычно сообщают, в Азии. Причины такого резкого возрастания заболеваемости НХЛ за прошедшие четыре десятилетия связывают с увеличением средней продолжительности жизни. В целом показатель заболеваемости лимфомами среди мужчин выше, чем среди женщин. Наиболее возросла заболеваемость агрессивными лимфомами. Увеличение первичных лимфом ЦНС отмечалось еще до появления ВИЧ-ассоциированных лимфом ЦНС.

Наблюдается четкая разница в возрастной структуре показателей заболеваемости злокачественными лимфомами в зависимости от морфологического типа. У детей наиболее часто встречаются мелкоклеточные лимфомы из нерасщепленных клеток — лимфома Беркитта, лимфобластные и диффузные крупноклеточные лимфомы. У взрослых в возрасте 60 лет и старше наиболее часто наблюдаются лимфомы низкой степени злокачественности: мелкоклеточные лимфоцитарные и фолликулярные, которые не регистрируются в возрастной группе до 16-18 лет. Для лиц молодого возраста наиболее характерны диффузные крупноклеточные злокачественные лимфомы.

Также были замечены географические особенности в распространении отдельных видов лимфом. Прежде всего это относится к эндемической форме лимфомы Беркитта, которая является наиболее общей онкологической проблемой для детей экваториальной Африки. Для жителей северной Италии характерна высокая частота диагностики лимфом желудка. Среди других типов НХЛ — назальная Т-клеточная лимфома чаще встречается в Китае, лимфома тонкой кишки - среди жителей Ближнего Востока, а Т-клеточная лейкомия/лимфома - на юге Японии и среди населения Карибского бассейна. В различных сообщениях отмечают низкую частоту фолликулярных лимфом в Азии и в развивающихся странах. Кроме этого описаны географические различия в распространении определенных видов Т-клеточных лимфом,

лимфомы мантийной зоны и первичных экстранодальных лимфом. Следует отметить, что эпидемиология неходжскинских лимфом очень трудна для изучения в связи с наличием многих, совершенно различных, типов злокачественных лимфом, каждый из которых имеет свою собственную эпидемиологию и свои специфические причинные факторы.

Даже с учетом точности и полноты диагностики, учета влияния вируса иммунодефицита, влияния факторов окружающей среды истинные причины возрастания заболеваемости злокачественными лимфомами на данном историческом этапе необъяснимы.

ЭТИОЛОГИЯ

Причины возникновения подавляющего большинства злокачественных лимфом неизвестны, хотя есть попытки причислить к этиологическим факторам определенные инфекционные агенты, генетические заболевания и некоторые факторы окружающей среды. В специальной литературе описаны отдельные семьи с заболеваемостью НХЛ, а исследователи проблемы указывают на высокий риск развития злокачественных лимфом у близких родственников пациентов, болеющих лимфомами или другими гемабластозами. При некоторых редких иммунодефицитных состояниях вероятность риска возникновения НХЛ достигает 25%. К ним относят тяжелые иммунодефициты, гипергаммаглобулинемию, общий непостоянный иммунодефицит, синдром Wiskon-Aldrich и атаксию-телеангиэктазию. Лимфомы, развивающиеся на фоне одного из этих состояний, довольно часто ассоциируются с вирусом Эпштейн-Барра (ЭБВ) и характеризуются широким спектром морфологических изменений от поликлональной В-клеточной гиперплазии до диагноза моноклональных лимфом. Пациенты с различными аутоиммунными заболеваниями, среди которых ревматоидные артриты, псориаз и синдром Шегрена, также имеют высокий риск возникновения злокачественных лимфом. В качестве конкретного примера может послужить возрастание риска развития НХЛ на фоне синдрома Шегрена в 30-40 раз, приводящее обычно к диагностике лимфомы маргинальной зоны, чаще с опухолевым поражением слюнных желез, либо с поражением желудка или легких.

ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ

Практически 95% случаев эндемической лимфомы Беркитта связывают с вирусом Эпштейн-Барра (ЭБВ), который является членом семейства Герпес-вирусов. Первично он инфицирует эпителиальные клетки гортани и глотки, где активно реплицируется, подвергая их лизису. Клинически этот

этап имеет сходство с ангиной. Далее ЭБВ исчезает из лизированных клеток и обнаруживается в латентном состоянии в В-клетках памяти, где уже не наблюдается активной репликации, и только несколько из 100 (или около этого) вирусных генов экспрессируются. Предполагается, что сочетание определенных факторов окружающей среды и ранние этапы инфицирования ЭБВ способствуют возникновению специфических генетических поломок, определяющих риск возникновения лимфомы. Ассоциация с вирусной инфекцией приводит к тому, что вирусные белки подменяют собой внутриклеточные регуляторы. Также установлено, что ЭБВ причастен к возникновению посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний, а также некоторых лимфом, связанных со СПИДом и врожденными иммунодефицитными состояниями. В 1982 году впервые сообщили о взаимосвязи посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний с аллогенной пересадкой костного мозга и более, чем в 90% случаев отмечена связь с вирусом Эпштейн-Барра. Фактически все первичные лимфомы ЦНС, возникшие на фоне СПИДа, имеют в опухолевом клоне вирус Эпштейн-Барра. Связь посттрансплантационных лимфом с ЭБВ коррелирует с видом трансплантации, с размером трансплантируемого органа и степенью иммуносупрессии, предупреждающей отторжение трансплантата. При использовании таких иммуносупрессоров как циклоспорин А, азотиоприн и стероиды отмечено более значительное возрастание НХЛ. Согласно данным большого многоцентрового исследования, проведенного в Европе и Северной Америке, в течение первого года после трансплантации почки НХЛ возникают в 0,2% случаев, после пересадки сердца – в 1,2%; т.е., соответственно в 20 и 120 раз чаще, чем в общей популяции. При изучении большой серии пересадок почки в Англии было выявлено возникновение злокачественных лимфом у реципиентов в 2% случаев, но связь с ЭБВ прослеживалась только у лимфом, возникших на первом году после трансплантации почки. Лимфомы, диагностированные в более поздний срок не были связаны с вирусом Эпштейн-Барра и не регрессировали после отмены иммуносупрессоров. При пересадке сердца по сравнению с трансплантацией почки имеет место трехкратное возрастание НХЛ. В последнее десятилетие просматривается тенденция перехода от поиска этиологии лимфом к оценке степени риска развития лимфом на фоне иммунодефицита.

Тип 1 человеческого Т-клеточного лимфотропного вируса (HTLV-1) был первым человеческим ретровирусом, для которого установили связь с новообразованиями. HTLV-1 является типом «С» РНК-содержащих вирусов и считается ответственным за возникновение анапластической Т-клеточной

лимфомы. Возможный путь передачи вируса происходит через грудное вскармливание, сексуальные контакты и переливание крови. Латентный период между инфицированием и возникновением анапластической Т-клеточной лимфомы составляет несколько десятилетий. Серопозитивная реакция на HTLV-1 и анапластическая Т-клеточная лимфома преобладают в южной части Японии, в Южной Америке, в Африке и в странах Карибского бассейна. В эндемических для НХЛ районах более 50% всех случаев заболеваемости приходится на долю анапластической Т-клеточной лимфомы, хотя риск ее возникновения для инфицированных вирусом людей составляет всего около 5%. Третьим возможным этиологическим агентом рассматривается вирус HHV-8, который был выделен из субстрата саркомы Капоши от больных СПИДом и назван герпесвирусом, связанным с саркомой Капоши. В настоящее время считается доказанной связь НХЛ с инфицированием населения вирусом гепатита С, что особенно отмечают в Италии. Инфицирование этим вирусом в значительной степени связано с криоглобулинемией, которая, в свою очередь, связана с лимфомами низкой степени злокачественности. В Италии эта связь проявилась в трехкратном возрастании риска возникновения В-клеточных лимфом у лиц, инфицированных вирусом гепатита С. Один из 20 случаев В-клеточной злокачественной лимфомы может быть обусловлен присутствием в организме больного вируса гепатита С. Эта взаимосвязь менее очевидна в странах с низким распространением вируса гепатита С.

Бактерия *Helicobacter pylori* была обнаружена в слизистой оболочке желудка пациентов с диагнозом MALT лимфомы желудка. У большинства больных инфицирование *H.pylori* в анамнезе подтверждалось положительным серологическим тестом. Этот факт послужил основанием для гипотезы, согласно которой возникновение MALT лимфомы желудка является результатом многоступенчатого процесса малигнизации В-клеточного клона, инициированного хроническим антигенным стимулом *H.pylori* и гастритом. У больных с диагнозом иммунопролиферативной болезни тонкой кишки (болезнь тяжелых цепей) *Campylobacter* обнаружена в слизистой оболочке тонкой кишки. Для первичных В-клеточных лимфом кожи в качестве предположительного инфекционного агента из очагов поражения кожи выделена бактерия *Borrelia burgdorferi*. В качестве этиологических факторов изучаются и такие инфекционные агенты как вирус полиомы обезьян - вирус SV-40, бактерия *Chlamydia psittaci* и другие.

ЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Исследования по определению значения некоторых предполагаемых факторов окружающей среды в этиологии лимфом носят противоречивый характер. Затруднения в интерпретации результатов часто связаны с объемом выборки и другими методологическими трудностями. Увеличение риска заболеть НХЛ имеет место в различной профессиональной среде, включая фермеров, работников лесной промышленности, а также сельскохозяйственных рабочих. Специальные исследования продемонстрировали увеличение риска НХЛ под влиянием применения гербицидов, особенно феноксигербицидов, но результаты оценки противоречивые. В других изысканиях исследователи отмечают неблагоприятное влияние на заболеваемость НХЛ контактов с органическими растворителями и высокого уровня нитратов в питьевой воде.

Среди разных внешних факторов рассматривался канцерогенный риск употребления больших количеств лекарственных препаратов, курения, ионизирующего излучения. Установлено, что риск возникновения новой злокачественной лимфомы возрастает более, чем в 20 раз, для пациентов, перенесших мультимодальное лечение по поводу лимфомы Ходжкина.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ КЛАССИФИКАЦИИ ЛИМФОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Концептуально иммунная система подразделяется на систему врожденного иммунитета и систему приобретенного иммунитета. Система врожденного иммунитета представляет собой сложную сеть клеток и различных молекул, которые не обладают собственно специфической памятью о каком-то определенном антигене. Напротив, системе приобретенного иммунитета свойственна память о воздействии антигена и, поэтому, повторное столкновение с антигеном будет лишь усиливать иммунный ответ. Главные клеточные медиаторы приобретенного иммунитета – это лимфоциты. Существует два типа лимфоцитов: В-лимфоциты (или В-клетки) и Т-лимфоциты (или Т-клетки). Каждый тип лимфоцитов производит рецептор, который предназначен для опознания специфического антигена и последующей реакции на него. Рецептор В-клеток называется иммуноглобулином, а его растворимая форма – антителом. Иммуноглобулин состоит из двух тяжелых и двух легких цепей. Существуют различные классы иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), определяющие специфичность антитела. Т-клеточные антигенные рецепторы называются просто Т-клеточные рецепторы и состоят из двух цепей: либо β и

α , либо гамма и дельта. Многообразные формы злокачественных лимфом возникают благодаря генетическим нарушениям в лимфоцитах на различных этапах их жизненного цикла. Принято считать, что опухолевые клетки любого типа лимфоидной неоплазии являются неопластическими двойниками субпопуляций нормальных лимфоидных клеток-аналогов. Более того, некоторые подтипы злокачественных лимфом воспроизводят близкую к нормальной структуре опухолевую лимфоидную ткань. Идентификация поверхностных антигенов на нормальной и опухолевой лимфоидной клетке позволяет уточнить линию происхождения лимфом.

Для того, чтобы понимать природу лимфоидных опухолей, необходимо иметь представление об основах функциональной анатомии Т- и В-клеточной систем иммунитета.

Различают две большие категории нормальной лимфоидной ткани. Первая категория – это центральная или первичная лимфоидная ткань (лимфоидные органы), в которой предшественники лимфоидных клеток доходят до определенных этапов дифференцировки, завершающейся появлением клеток, способных к иммунному ответу на воздействие антигена. Вторая категория - это периферическая или вторичная лимфоидная ткань, где происходят антигенспецифические реакции.

Первичная или центральная лимфоидная ткань представлена костным мозгом и тимусом. В ранних экспериментах по изучению биологии лимфатической системы *in vivo* использовались птичьи сумки Фабрициуса (*bursa Fabricius*) в качестве источника антителпродуцирующих клеток. У млекопитающих нет аналогичного органа и прототипом сумки Фабрициуса является костный мозг (*bone marrow*), в котором вырабатываются предшественники антителпродуцирующих клеток. Т-клетки и В-клетки проходят две отдельные фазы дифференцировки: антигеннезависимую и антигензависимую. Антигеннезависимая дифференцировка происходит в первичной лимфоидной ткани и завершается образованием пула лимфоцитов – наивные Т- и В-клетки, которые способны ответить на воздействие антигена. Лимфоциты на самых ранних этапах дифференцировки называют стволовыми клетками и лимфобластами; они также известны как клетки-предшественники Т- и В-лимфоцитов и способны к самообновлению. В отличие от них лимфоциты поздних этапов дифференцировки имеют ограниченную продолжительность жизни от нескольких недель до нескольких лет. Ранние этапы антигензависимой дифференцировки представлены пролиферирующими клетками. Клетки, полностью прошедшие этапы дифференцировки, утрачивают митотическую активность.

К вторичным лимфоидным органам относятся лимфатические узлы, селезенка, миндалины и лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, так называемая, MALT (mucosa associated lymphoma tissue) - зона. Слизистая оболочка является укрепленной локальной иммунной MALT-зоной и связана с определенным видом эпителия. Для MALT-тканей характерно наличие реактивных фолликулов с герминальными центрами и заметной маргинальной зоной, а также многочисленных плазматических клеток в собственно слизистой (lamina propria). В-клетки маргинальной зоны инфильтрируют верхние слои эпителия слизистых оболочек, формируя лимфоэпителий MALT-зоны. Это пограничная зона между организмом и окружающей средой, которая представлена не только назо- и орофарингеальной областью (кольцо Вальдейера: аденоиды, миндалины), лимфоидной тканью гастроинтестинального тракта (Пейеровы бляшки дистального отдела подвздошной кишки, лимфоидные образования в слизистой ободочной и прямой кишки), лимфоидной тканью бронхиальной системы, но также присутствует в тканях желудка, щитовидной железы и конъюнктивы. MALT-зона поверхности легких составляет 100 м^2 , а стенки кишечника – 300 м^2 . На долю MALT-зоны приходится 85% всей лимфатической ткани и более 2/3 создаваемых организмом антител. Многие из экстранодальных В-клеточных лимфом различных локализаций представляют собой экстранодальные лимфомы маргинальной зоны MALT-типа.

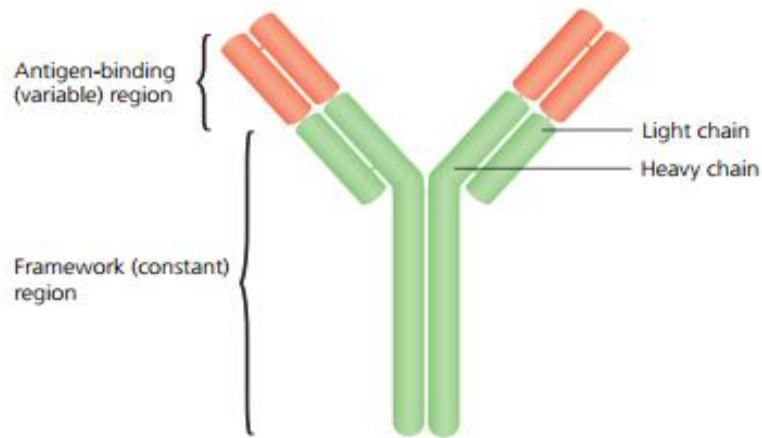


Рис 1.1 – Молекула иммуноглобулина (антитело)

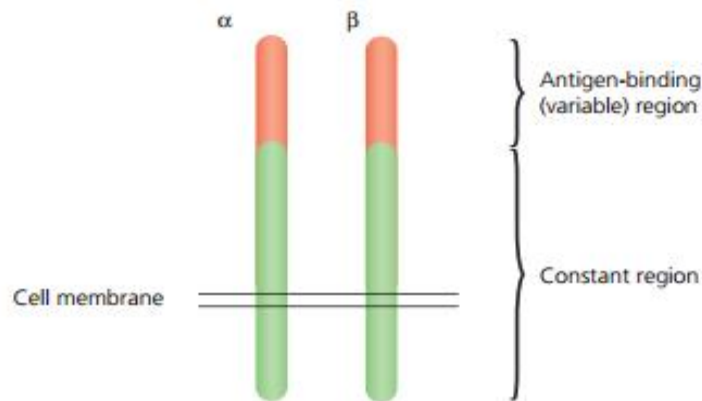


Рис.1.2. Т-клеточный рецептор.

В- и Т-лимфоциты заселяют различные топографические зоны вторичных лимфоидных органов: например, В-лимфоциты располагаются в лимфоидных фолликулах и мягкотных шнурах, а Т-лимфоциты – в паракортикальной зоне лимфатических узлов. Функциональная анатомия Т-клеточной системы отличается от функциональной анатомии В-клеточной системы большей сложностью. В-клеточная система характеризуется линейной схемой дифференцировки В-лимфоцитов, которые в итоге превращаются в секретирующие плазматические клетки. Т-клеточная система состоит из компонентов как врожденной, так и приобретенной иммунной систем. Обе системы представлены многочисленными различными субпопуляциями Т-клеток, каждая из которых может давать начало определенной разновидности злокачественных лимфом. Ранние этапы созревания Т-клеток (положительная и отрицательная селекция, дифференцировка на субпопуляции) происходят в тимусе. Здесь образуются

наивные CD4+ или CD8+ Т-клетки, гамма/дельта клетки, НК (натуральные киллеры) - клетки, которые далее поступают в периферические лимфоидные органы. Все субпопуляции Т-клеток выполняют разные функции и активно взаимодействуют друг с другом. Субпопуляции Т-клеток, которые продолжают дифференцировку по антигензависимому пути (CD4+ и CD8+) могут быть подразделены на эффекторные клетки и клетки памяти. После контакта с антигеном в лимфатических узлах наивные Т-клетки активируются и пролиферируют. Часть дочерних клонов дифференцируется в эффекторные клетки, а часть наивных Т-клеток – в неэффекторные клетки, которые затем превращаются в центральные клетки памяти, годами хранящие память об антигене. В соответствии с многообразием субпопуляций Т-клеток выделяют много вариантов Т-клеточных злокачественных лимфом.

В результате завершения антигеннезависимой В-клеточной дифференцировки появляются зрелые, наивные и антигеннезависимые В-лимфоциты, которые экспрессируют поверхностные иммуноглобулины IgM и IgD, а также CD10. Небольшая часть наивных В-клеток экспрессирует рап-Т-клеточные антигены и CD5. Наивные В-клетки являются малыми лимфоцитами. У взрослых они циркулируют в крови, могут находиться в первичных лимфоидных фолликулах и фолликулах мантийной зоны. Изучение клеток из реактивных фолликулов мантийной зоны показывает, что они состоят из различных клонов. Два вида злокачественных лимфом могут иметь в своем морфологическом составе CD5 позитивные наивные В-клетки: хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфоцитарная лимфома (в 40% случаев) и лимфома мантийной зоны (в 80% случаев).

В процессе антигензависимой В-клеточной дифференцировки В-клетки под воздействием антигена трансформируются сначала в пролиферирующие клетки, а затем в плазматические клетки, вырабатывающие антитела. На этапе раннего иммунного ответа наивные В-клетки превращаются в В-бласты или иммуннобласты и далее дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие IgM антитела. Превращение в иммуннобласты совершается в паракортикальном слое лимфатического узла, а плазмоциты накапливаются в мягкотных шнурах. При завершении этапов дифференцировки В-клеток в плазматические клетки утрачивается большая часть поверхностных антигенов, но остается высокий уровень цитоплазматических иммуноглобулинов (Ig). Лимфоплазматическая лимфома, связанная с макроглобулинемией Waldenstrom, своим происхождением может быть обязана плазматическим клеткам, продуцирующим IgM, но обнаруживаемый

типично низкий уровень онкогенных транслокаций в этих клетках позволяет также считать В-клетки памяти причастными к генезу данного вида лимфом.

У эмбриона В-клеточная дифференцировка лимфоцитов происходит в печени, костном мозге, селезенке, а у взрослых она строго ограничена костным мозгом. Предшественники нормальных В-клеток могут обнаруживаться в нормальном и регенерирующем костном мозге, особенно у детей. Неопластическая трансформация предшественников В-клеток обычно вовлекает костный мозг и периферическую кровь и представляет собой острый лимфобластный лейкоз. Реже – это лимфобластная лимфома. Гемобластомам, происходящим из плазматических клеток, соответствует плазмоцитомы, плазмноклеточная миелома, болезнь тяжелых цепей. Соотношение В- и Т-лимфоцитов в крови, лимфатических узлах, селезенке, миндалинах, костном мозге в нормальных условиях относительно постоянно.

Установлено, что В-лимфоциты формируют гуморальный иммунитет, а Т-лимфоциты – клеточный иммунитет.

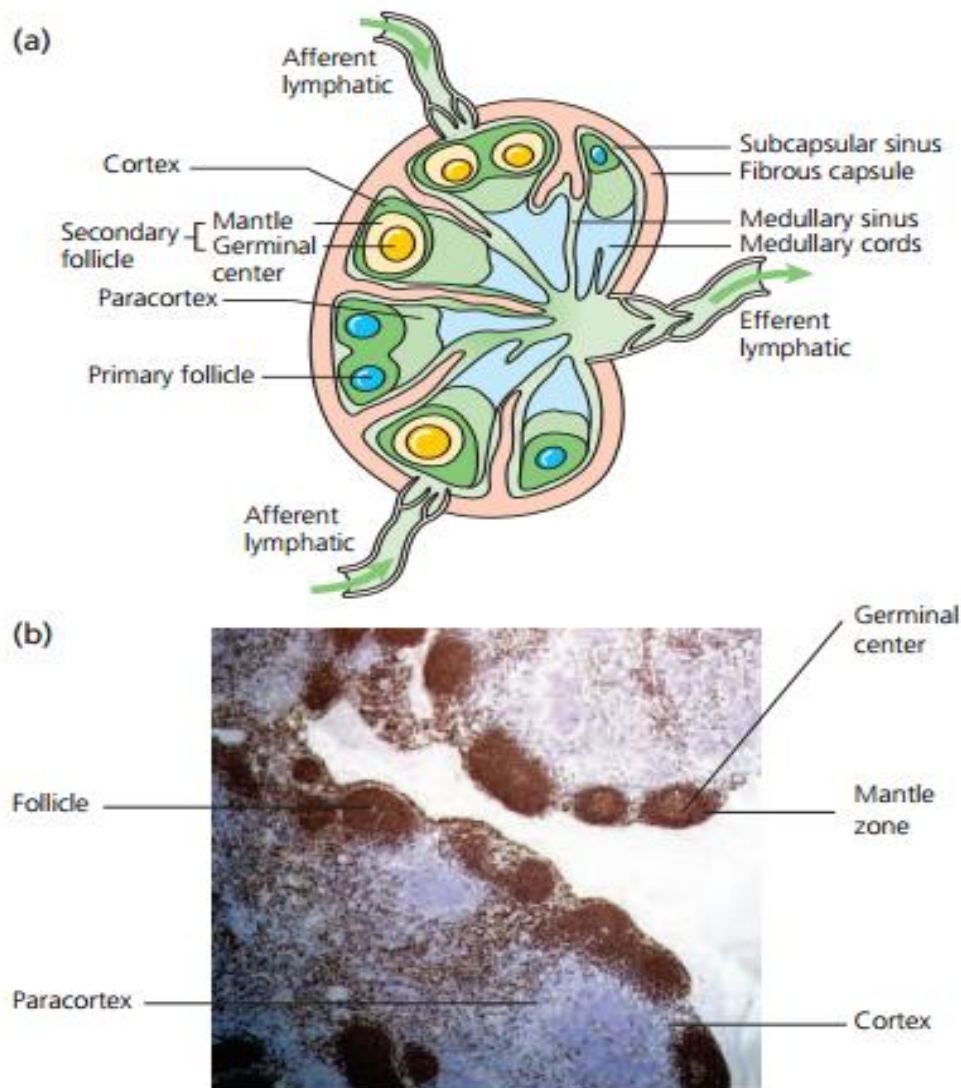


Рис.2. Схема структуры нормального лимфоузла.

Третья линия лимфоидных клеток – это НК-клетки или натуральные киллеры, которые имеют общих предшественников с Т-лимфоцитами. Натуральные киллеры способны уничтожить определенные клетки-мишени без предварительной сенсibilизации их антигенами. Они распознают мишень по молекулам основного гистосовместимого комплекса (МНС) на поверхности клетки. НК-клетки циркулируют в периферической крови в небольшой пропорции среди лимфоцитов, отличаются более крупным размером и наличием в обильной бледной цитоплазме азурофильных гранул.

Экстранодальные НК / Т-клеточные лимфомы и некоторые типы LGL-лейкемий возникают из НК-клеток.

Помимо вышеупомянутых линий лимфоидных клеток, имеются группы нелимфоидных клеток, включая моноциты/макрофаги, ретикулярные клетки, гистиоциты, фолликулярные дендритические клетки, эндотелиальные клетки,

а также другие В- и Т-лимфоциты, которые составляют среду микроокружения, способствующую межклеточным взаимодействиям в матриксе (основном веществе соединительной ткани) в процессе иммунных реакций. Микроокружение связано с линиями лимфоидных клеток в единый узел посредством многочисленных прямых и обратных связей.

Таким образом, первое взаимодействие антигена с лимфоцитом вызывает реакцию, именуемую первичным иммунным ответом, результатом которого является дифференцировка лимфоцитов. Клетки большинства лимфопролиферативных опухолей имеют молекулярные признаки, свидетельствующие о состоявшемся контакте с антигеном. Вторичный иммунный ответ возникает при повторном контакте с тем же антигеном и его особенностью является быстрая пролиферация лимфоцитов с дифференцировкой их в зрелые лимфоидные клетки и выработка иммуноглобулинов. Конечное предназначение процесса дифференцировки В-клеток – выработка высоко аффинного иммуноглобулина. Проллиферация происходит в герминальном центре, представляющем собой скопление вторичных лимфоидных фолликулов, появившихся во время иммунного ответа. В герминальных центрах происходит соматическая гипермутация, приводящая к появлению большого числа соматических мутаций в перестроенных генах иммуноглобулинов В-клеток. В-клетки, которые приобрели неблагоприятные мутации генов иммуноглобулинов, удаляются посредством включения апоптоза. С онкологических позиций важно, что и первичный иммунный ответ и вторичный дают два независимых процесса пролиферации. Именно активно пролиферирующие клетки могут подвергаться мутациям. В-клетки с неблагоприятными мутациями, не подвергшиеся апоптозу, в процессе пролиферации создают клон лимфоидных клеток, не способных к продолжению нормальной физиологической дифференцировки. Имеет место ряд последовательных мутаций, которые выводят лимфоидную клетку из-под контроля систем, регулирующих пролиферацию и/или апоптоз. В результате возникает клональная пролиферация лимфоидных клеток. В свою очередь не всякая клональная пролиферация лимфоидных элементов должна рассматриваться как индукция лимфомы, так как минорные клоны, т.е. малочисленные, могут нормализоваться или могут быть уничтожены системой иммунного надзора.

Каждой стадии созревания В-клеток соответствует определенное лимфопролиферативное заболевание, патогенез которого начинается с перестройки гена тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgH).

Линии В- и Т-лимфоидных клеток могут быть точно идентифицированы иммунологическими методами и с помощью ДНК-

анализа. Уточнить тип В- и Т-лимфоцитов, а также клеток мононуклеарной фагоцитарной системы возможно посредством определения поверхностных или цитоплазматических лейкоцитарных антигенов, так называемых кластеров дифференцировки (–CD–cluster of differentiation). Для лейкоцитарных антигенов, выявляемых с помощью различных антител, разработана CD-классификация. Кластер дифференцировки включает группу антител, реагирующих с одним или разными эпитопами определенного антигена. К настоящему времени получены данные по 247 кластерам. Ниже приведены некоторые из лейкоцитарных антигенов согласно их принадлежности к кластеру дифференцировки, а в скобках указаны клоны соответствующих им *антител*, пригодных для применения на парафиновых срезах с диагностической целью.

CD1 (010). Антиген кортикальных лимфоцитов (CD4+CD8+), исчезает на полных стадиях созревания Т-клеток. Экспрессия CD1 отмечена в цитоплазме активированных Т-клеток и на активированных моноцитах. Антитела к CD1 используются для диагностики Т-лимфобластной лимфомы/лейкоза и гистиоцитоза из клеток Лангерганса. При лимфомах из зрелых Т-клеток экспрессия CD1 отсутствует.

CD2 (NCL-CD2-271). Пан-Т-клеточный антиген, экспрессируется всеми тимоцитами, Т-лимфоцитами, субпопуляцией естественных киллеров (NK-клеток), некоторыми В-клетками тимуса, незрелыми клетками миелоидного ряда, гистиоцитами. Выявляется при Т-лимфобластной лимфоме/лейкозе, в большинстве Т-клеточных периферических лимфом, при экстранодальных Т/NK-клеточных лимфомах назального типа, Т-клеточных лимфомах/лейкемиях взрослых, Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе, грибковидном микозе/синдроме Сезари.

CD3 (поликлональные антитела, PS1). Пан-Т-клеточный антиген, состоящий из 5 полипептидных цепей, появляется на более поздней стадии Т-клеточной дифференцировки. CD3-антиген является высокоспецифичным маркером Т-лимфоцитов. Практически все Т-клеточные лимфомы экспрессируют CD3. Для парафиновых гистологических срезов наиболее чувствительным является поликлональное анти-CD3антитело.

CD4 (1F6, 4B12). Это антиген Т-лимфоцитов-хелперов и индукторов, экспрессируется большинством Т-клеток периферической крови и 80-90% кортикальных тимоцитов. Моноклональное антитело 1F6, которое реагирует с CD4 в парафиновых срезах, является необходимым дополнением диагностической панели для Т-клеточных лимфом.

CD5 (4C7, CD5/54/F6). Пан-Т-клеточный антиген, являющийся лигандом В-клеточного антигена CD72, участвует в передаче внутриклеточного сигнала, в Т-/В-клеточной адгезии, в регуляции аутоантителообразования, в дифференцировке лимфоцитов. CD5 экспрессируется при Т-клеточных и некоторых В-клеточных лимфоидных опухолях. Диагностическое значение антитела к CD5 имеют при В-клеточных опухолях: В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе/лимфоцитарной лимфоме, лимфоме из клеток мантийной зоны.

CD7 (CD7-272). Пан-Т-клеточный антиген – наиболее ранний дифференцировочный антиген Т-клеток. Кроме Т-лимфоцитов, этот антиген экспрессируется на костномозговых полипотентных CD34+ клетках-предшественниках, NK-клетках, моноцитах. Экспрессия CD7 чаще других антигенов утрачивается в процессе малигнизации, особенно такое выпадение характерно для грибовидного микоза. Антитела к CD7 используются для характеристики Т-клеточных лимфом/лейкозов.

CD8 (C8/144B, 4B11). Антиген супрессорных/цитотоксических нормальных и опухолевых Т-клеток. Реакция опухолевых клеток с антителами к CD8 обычно наблюдается при некоторых Т-лимфобластных лимфомах/лейкозах, при Т-клеточном лейкозе из крупногранулярных лимфоцитов, при Т-клеточных лимфомах с проявлениями энтеропатии, при панникулородобной Т-клеточной лимфоме подкожной клетчатки.

CD10 (56C6). Это В-клеточный антиген. Его синонимы - CALLA, Common Acute Lymphoblastic Leukaemia Antigen, энкефалиназа, нейтральная эндопептидаза, металлоэндопептидаза. Экспрессия CD10 наблюдается при В-лимфобластной лимфоме/лейкозе, при фолликулярной лимфоме, в большинстве случаев лимфом Беркитта и в 30% случаев диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Не экспрессируется CD10 при В-клеточном хроническом лимфолейкозе, лимфоплазмочитарной лимфоме и лимфоме из клеток зоны мантии.

CD15 (C3D-1, MMA). Более 90% гранулоцитов периферической крови и 80% циркулирующих моноцитов, а также дендритические ретикулярные клетки экспрессируют CD15 антиген. В диагностике антитела к CD15 антигену используются при иммунофенотипировании лимфомы Ходжкина, а также исследовании лейкозов миелоидного происхождения и аденокарцином.

CD16 (2H7). Это антиген NK-клеток и клеток миеломоноцитарного происхождения. CD16 экспрессируется всеми покоящимися естественными киллерами, нейтрофилами, макрофагами, а также некоторыми небольшими популяциями Т-клеток. Диагностическое значение антитела к CD16 имеют

при лимфомах/лейкозах из NK-клеток и при некоторых лимфобластных лимфомах из предшественников T-клеток.

CD20 (L26). Пан-B-клеточный антиген. Экспрессия данного антигена совпадает по времени с перестройкой генов легких цепей Ig и обнаруживается на поздней пре-B-стадии созревания лимфоцитов. Это маркер нормальных и опухолевых B-клеток, фолликулярных дендритических клеток. Экспрессируется приблизительно в 50% случаев B-лимфобластных лимфом/лейкозов и в большинстве случаев зрелоклеточных лимфом/лейкозов B-клеточного происхождения. Около четверти случаев классической лимфомы Ходжкина характеризуется экспрессией CD20 на мембране части клеток Березовского-Штернберга-Рид и клеток Ходжкина.

CD21 (1F8). B-клеточный антиген, экспрессируется зрелыми B-лимфоцитами и фолликулярными дендритическими клетками в норме и при различных типах B-клеточных лимфом/лейкозов. Антитела к CD21 используются для идентификации сети фолликулярных дендритических клеток при лимфоме из клеток зоны мантии, фолликулярных лимфомах, ангиоиммунобластной лимфоме, лимфоме Ходжкина с нодулярным типом лимфоидного преобладания, при ассоциированных с ВИЧ-инфекцией поражениях лимфоидной ткани.

CD23 (1B12, BU38, MHN16). Это также B-клеточный антиген, является маркером дифференцировки лимфоцитов. Высокий уровень его экспрессии характерен для фолликулярных дендритических клеток и, особенно, для трансформированных вирусом Эпштейн-Барра B-лимфоцитов. Антиген CD23 экспрессируется опухолевыми клетками при B-клеточных лимфоцитарных лимфомах/хронических лейкозах, что используется для дифференциальной диагностики с лимфомой из клеток зоны мантии. Экспрессия CD23 сохраняется при трансформации лимфоцитарной лимфомы в крупноклеточную лимфому (синдром Рихтера).

CD30 (Ber-H2). Активированный антиген лимфоцитов и макрофагов, ранее известный как Ki-1-антиген. Экспрессируется активированными B-, T-, NK-клетками, моноцитами, клетками Березовского-Штернберга-Рид и клетками Ходжкина, опухолевыми клетками анапластических крупноклеточных лимфом, а также при лимфоматоидном папулезе. Экспрессия CD30 также характерна для эмбрионального рака.

CD34 (Q Vend10, My10). Антиген гемопоэтических клеток-предшественников. При опухолях кроветворной системы экспрессируется большинством лимфобластных лимфом/лейкозов из клеток-предшественников (T- и B-клеточных) и острых лейкозов миелоидного происхождения.

CD38 (SPC32, AT13/5). Маркер плазматических клеток. Экспрессируется на тимоцитах, пре-В-клетках, активированных Т-клетках, моноцитах, НК-клетках, плазматических клетках, костномозговых клетках-предшественниках эритроидного и миелоидного ряда. Антитела к CD38 используются в диагностике плазмноклеточной миеломы, в дифференциальной диагностике лимфоплазмочитарной лимфомы и лимфоцитарной лимфомы/хронического лимфолейкоза.

CD45 RB (LCA, 2B11, PD7/26). Антиген CD45RB является изоформой общелейкоцитарного антигена, имеет важное значение в дифференциальной диагностике злокачественных лимфом и низкодифференцированных опухолей негемопоэтической природы, анапластической крупноклеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина.

CD45Ro (UCHL1, A6, OPD4). Ассоциированная с Т-лимфоцитами низкомолекулярная изоформа общелейкоцитарного антигена.

CD56 (1B6, 123C3). Антиген естественных киллеров (НК-клеток). Экспрессируется при НК-клеточной лейкозе, экстранодальных НК/Т-клеточных лимфомах назального типа (ангиоцентрических), гепатолиенальной Т-клеточной лимфоме, Т-клеточных лимфомах с проявлениями энтеропатии.

CD57 (Leu7, HNK-1, TB-01). Является антигеном естественных киллеров.

CD68 (KP1, PG-M1). Это маркер моноцитов и гистиоцитов.

ALK, NPM-ALK (ALK1). Это маркер CD30+ анапластической крупноклеточной лимфомы.

BCL2 (124, BCL2-100). Представляет собой белок-супрессор апоптоза. Антитела к BCL2-протеину реагируют с опухолевыми клетками фолликулярной лимфомы, лимфобластной лимфомы, анапластической крупноклеточной лимфомы, агрессивных Т- и В-клеточных лимфом, волосатоклеточного лейкоза.

BCL6 (PG-B6p, P1F6). Регуляторный протеин. Продукт *bcl-6*-гена иммуногистохимически обнаруживается в опухолевых клетках фолликулярных лимфом, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, в L/H клетках лимфомы Ходжкина с нодулярной формой лимфоидного преобладания.

Ki67 (Ki67, MIB-1). Маркер пролиферативной активности. Антитела к антигену Ki67 реагируют только с пролиферирующими клетками (фазы клеточного цикла G1, S, M G2). Антиген Ki67 является ключевым маркером дифференциальной диагностики диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы и лимфомы Беркитта.

Все вышеприведенные кластеры дифференцировки и ряд других, экспрессируемых нормальными и опухолевыми типами лимфоидных клеток были использованы и учтены при создании новой международной ВОЗ классификации злокачественных лимфом 2008 года, а также последующей адаптированной классификации по рекомендациям ВОЗ 2016 года.

ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЛИМФОИДНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

В многолетней истории изучения злокачественных лимфом насчитывается значительное число различных классификаций от, носивших чисто описательный характер, до современных, учитывающих морфологические, клинические, иммуногистохимические и генетические характеристики. Ведущие эксперты Европы и США представили в 1999 году классификационную схему REAL/ВОЗ, которая на определенном этапе обеспечила международное согласие по многим аспектам проблемы злокачественных лимфом в целом, а также соответствие клинического и морфологического диагноза на основании данных гистологического исследования, иммунофенотипирования, генетического анализа и клинических особенностей. Экспертные исследования, проводимые в рамках создания классификации REAL/ВОЗ, обнаружили значимые географические различия в распределении отдельных типов лимфом. Во-первых, наиболее распространенной оказалась диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, за ней следует фолликулярная лимфома, вместе они составили 50% от всех случаев злокачественных лимфом. Фолликулярная лимфома является наиболее общей для жителей Северной Америки и Западной Европы. Т-клеточные лимфомы – наиболее общий тип лимфом в Гонгконге, а медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома и лимфома мантийной зоны – для жителей Швейцарии.

Адаптированная классификация неходжскинских лимфом по рекомендациям ВОЗ 2016 года сохраняет принципы построения ВОЗ классификации лимфом от 2008 года, которая представила разделение лимфоидных неоплазий сначала в соответствии со стадией дифференцировки лимфоидных клеток (клетки-предшественники или зрелые лимфоидные клетки: опухоли из клеток-предшественников и зрелоклеточные лимфоидные опухоли), затем в соответствии с принадлежностью клеточной линии (В-клеточные или Т/НК-клеточные лимфомы) и, наконец, в виде отдельных нозологических единиц с характерными клиническими чертами. По клиническим особенностям В-клеточные или Т/НК-клеточные злокачественные лимфомы сгруппированы в три обширные категории: 1-ая

категория – это те лимфомы, в клинической картине которых преобладает диссеминированный опухолевый процесс, представленный вовлечением костного мозга и клиническими чертами лейкемии, 2-ая категория – первичные экстранодальные лимфомы и 3-я категория – лимфомы с преимущественно нодальной формой поражения, склонные к диссеминации и экстранодальному поражению. В качестве одной нозологической единицы представлена категория «лимфома/лейкемия», так как клиническая картина опухолевого процесса, складывающаяся из двух частей – наличие массы солидной опухоли и массы циркулирующих опухолевых клеток в крови, присуща многим солидным неоплазиям. Попытка разделения этого процесса является искусственной. Т.о., хроническая лимфоцитарная лейкемия и лимфоцитарная лимфома объединены в одну категорию как различные исходы одного и того же опухолевого процесса. Аналогично объединены в одну субъединицу лимфобластная лейкемия/лимфома и Беркитта лимфома/лейкемия. Необходимо отметить, что термин «лимфобласт» однозначно закреплен лишь за клеткой-предшественником.

В отдельную группу выделены лимфопрлиферативные опухоли, связанные с первичными иммунными заболеваниями, с вирусом иммунодефицита, посттрансплантационные злокачественные лимфомы и лимфомы, индуцированные метотрексатом. Адаптированная ВОЗ классификация лимфоидных неоплазий 2016 года включает прежние нозологических единиц злокачественных лимфом вместе с дополнительными вариантами. В подавляющем большинстве случаев эти заболевания не связаны между собой.

Определение на современном этапе генетического профиля злокачественных лимфом позволяет оценить экспрессию тысяч генов одновременно. Результаты генного анализа показали заметные отличия в молекулярно-биологическом портрете практически всех лимфом. Эти изыскания привели к разделению лимфом на различные типы по молекулярно-биологическим характеристикам и к выводу о бесполезности попытки сгруппировать лимфомы по степени гистологической злокачественности или клинической агрессивности. Данный вывод подтверждается примером фолликулярных лимфом, которые подразделяются внутри своей категории не только по степени гистологической злокачественности, но также выделены типичная и нетипичные формы заболевания. Известно, что большинство злокачественных лимфом, состоящих преимущественно из фракции мелких клеток с низкой степенью пролиферации, характеризуются индолентным течением, но одна из них – лимфома мантийной зоны – носит агрессивный характер. Далее, несмотря на

то, что волосатоклеточный лейкоз, хроническая лимфоцитарная лейкемия и MALT-лимфомы относятся по клиническому течению к индолентным лимфомам, лечебная тактика в этих случаях совершенно различна, так же как и показатели выживаемости пациентов. Поэтому в клинической практике программа лечения должна определяться не степенью злокачественности опухоли, а специфическим гистологическим типом лимфомы с учетом степени злокачественности и, если возможно, такими клиническими факторами как стадия заболевания, возраст, общесоматический статус и показатели Международного Прогностического Индекса. Современные молекулярно-биологические исследования позволили детально классифицировать диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВКЛ) на отдельные подтипы, что нашло отражение в адаптированной классификации 2016 года. (таб. 1.)

Таблица 1. Адаптированная классификация неходжскинских лимфом по рекомендациям ВОЗ 2016 года

Адаптированная классификация неходжскинских лимфом

В-клеточные лимфомы	Т-клеточные и НК-клеточные лимфомы
Лимфомы из предшественников В-клеток: В-лимфобластная лимфома/лейкоз – 9811/3	Лимфомы из предшественников Т-клеток: Т-лимфобластная лимфома/лейкоз – 9837/3
Лимфомы из зрелых В-клеток: Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов – 9823/3 Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз – 9823/1 В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз – 9833/3 Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки – 9689/3 Волосатоклеточный лейкоз – 9940/3 Лимфоплазмоцитарная лимфома – 9671/3 Макроглобулинемия Вальденстрема – 9761/3 Болезнь μ -тяжелых цепей – 9762/3 Болезнь γ -тяжелых цепей – 9762/3 Болезнь α -тяжелых цепей – 9762/3 Плазмоклеточная миелома – 9732/3 Солитарная плазмоцитома кости – 9731/3 Внекостная плазмоцитома – 9734/3 Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистой оболочки (MALT-лимфома) – 9699/3 Лимфома из клеток маргинальной зоны лимфатического узла – 9699/3	Лимфомы из зрелых Т- и НК-клеток: Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз – 9834/3 Т-клеточный лейкоз из крупных зернистых лимфоцитов – 9831/3 Хроническое лимфопролиферативное заболевание из НК-клеток – 9831/3 Агрессивный лейкоз из НК-клеток – 9948/3 Системная EBV-позитивная Т-клеточная лимфома детства – 9724/3 Осподобное лимфопролиферативное заболевание – 9725/1 Т-клеточная лимфома взрослых – 9827/3 Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип – 9719/3 Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией – 9717/3 Мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома – 9717/3 Индолентное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание желудочно-кишечного тракта – 9702/1 Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома – 9716/3

В-клеточные лимфомы	Т-клеточные и НК-клеточные лимфомы
<p>Лимфома из клеток маргинальной зоны лимфатического узла детского возраста – 9699/3</p> <p>Фолликулярная лимфома – 9690/3</p> <p>Фолликулярное новообразование in situ – 9695/1</p> <p>Фолликулярная лимфома, grade 1 – 9695/3</p> <p>Фолликулярная лимфома, grade 2 – 9691/3</p> <p>Фолликулярная лимфома, grade 3 – 9698/3</p> <p>Фолликулярная лимфома дуоденального типа – 9690/3</p> <p>Фолликулярная лимфома с транслокацией 1p36 – 9690/3</p> <p>В-крупноклеточная лимфома с перестройкой гена IRF4 – 9698/3</p> <p>Педиатрического типа фолликулярная лимфома (у взрослых) – 9690/3</p> <p>Первичная кожная центрофолликулярная лимфома – 9597/3</p> <p>Лимфома из клеток мантийной зоны – 9673/3</p> <p>Неоплазия из клеток мантийной зоны in situ – 9673/1</p> <p>Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), неуточненная – 9680/3</p> <p>Вариант из В-клеток зародышевого центра – 9680/3</p> <p>Вариант из активированных В-клеток – 9680/3</p> <p>В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами – 9688/3</p> <p>Первичная ДВККЛ центральной нервной системы – 9680/3</p> <p>Первичная ДВККЛ кожи нижних конечностей (legtype) – 9680/3</p> <p>EBV-позитивная ДВККЛ, неуточненная – 9680/3</p> <p>ДВККЛ, ассоциированная с хроническим воспалением – 9680/3</p> <p>Лимфоматоидный гранулематоз, grade 1–2 – 9766/1</p> <p>Лимфоматоидный гранулематоз, grade 3 – 9766/3</p> <p>Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (тимуса) – 9679/3</p> <p>Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома – 9712/3</p> <p>ALK-позитивная В-крупноклеточная лимфома – 9737/3</p> <p>Плазмобластная лимфома – 9735/3</p> <p>Первичная экссудативная лимфома – 9678/3</p> <p>HHV8-позитивная ДВККЛ, неуточненная – 9738/3</p> <p>Лимфома Беркитта – 9687/3</p> <p>В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, с перестройкой генов MYC и BCL2 и/или BCL6 (double/triplehit) – 9680/3</p> <p>В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, неуточненная – 9680/3</p> <p>В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина – 9596/3</p>	<p>Подкожная панникулородоподобная Т-клеточная лимфома – 9708/3</p> <p>Грибовидный микоз – 9700/3</p> <p>Синдром Сезари – 9701/3</p> <p>Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания – 9718/3</p> <p>Лимфоматоидный папулез – 9718/3</p> <p>Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома – 9718/3</p> <p>Первичная кожная gamma-delta Т-клеточная лимфома – 9726/3</p> <p>Первичная кожная агрессивная эпидермотропическая CD8-позитивная цитотоксическая Т-клеточная лимфома – 9709/3</p> <p>Первичная кожная акральная CD8-позитивная Т-клеточная лимфома – 9709/3</p> <p>Первичная кожная CD4-позитивная мелко/среднеклеточное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание – 9709/1</p> <p>Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая 9702/3</p> <p>Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома – 9705/3</p> <p>Фолликулярная Т-клеточная лимфома – 9702/3</p> <p>Нодальная периферическая Т-клеточная лимфома – 9702/3</p> <p>Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная – 9714/3</p> <p>Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная – 9715/3</p> <p>Импант-ассоциированная анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы – 9715/3</p>

Согласно самым последним представлениям, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) рассматривается, как гетерогенная группа лимфоидных неоплазий, отличающихся между собой по клиническим, гистологическим и молекулярно-биологическим аспектам. Установлено до

15 различных подтипов диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Выделяют две основные формы ДВКЛ: первая развивается из В-клеток герминального центра, вторая возникает из клеток постгерминального уровня. Первый вариант по профилю экспрессии генов близок к *фолликулярной лимфоме* и в 75% случаев поддается лечению, а второй вариант по профилю экспрессии генов подобен активированным В-клеткам и поддается терапии лишь в 25% случаев. Отдельную подгруппу ДВКЛ представляет первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома, которая выделяется на основании клинических и морфологических данных. Дифференциальная диагностика на уровне гистологических характеристик почти невозможна. Для точной диагностики требуется достаточный объем образца тканей, подлежащий морфологическому и иммуногистохимическому анализу, оценке архитектоники, микроокружения и генетическому исследованию.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЭТАП

Основополагающим условием своевременного и успешного лечения больных с диагнозом злокачественной лимфомы является соблюдение четкого алгоритма диагностики. Алгоритм диагностики злокачественных лимфом складывается из нескольких этапов, позволяющих комплексно оценивать результаты клинических, лабораторных, морфологических, инструментальных, цитогенетических и иммунологических методов обследования. Максимально стандартизованная диагностика лимфом должна начинаться с детального изучения анамнеза и характерных симптомов заболевания: наличие симптомов интоксикации – лихорадка, потливость, похудание, кожный зуд; локализация и размеры увеличенных лимфатических узлов, скорость манифестации болезни, эффективность проводимого ранее лечения.

Во всех клинических случаях обязательным является взятие эксцизионной биопсии для гистологического исследования опухоли. Для верификации диагноза у первичных больных пункционная биопсия считается недостаточной. Следует проводить не только гистологическое исследование и иммунофенотипирование опухоли, а также молекулярно-генетическое исследование. Очень важным в диагностике лимфом является иммунофенотипический анализ опухоли, который можно осуществить различными методами: иммуноцитохимическое или иммуногистохимическое исследование, либо проточная цитометрия. Проблема адекватности и достоверности морфологической и иммуногистохимической диагностики лимфом сложна и остается актуальной во всем мире. Согласно результатам

исследований NCCN, при повторном рассмотрении диагнозов злокачественной лимфомы пациентов в одном из штатов в США оказалось, что самое частое совпадение морфологического и иммуногистохимического диагноза отмечалось при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме – 95%, также при фолликулярной лимфоме I -II степени злокачественности – 95%, но при фолликулярной лимфоме III степени злокачественности результат несовпадения составил 88%. Основная причина несоответствия диагнозов усматривается в несовершенстве методологических и технологических аспектов диагностики, а также в низком качестве исследуемого материала. Стандартизация методов окрашивания и интерпретации результатов должна разрешить эту проблему.

С помощью моноклональных антител идентифицировано свыше 200 поверхностных антигенов и у большинства из них определены молекулярная масса, химическая структура, функция. Дифференцировочные лейкоцитарные антигены обозначаются как «CD» (кластер дифференцировки) и имеют соответствующий номер. На один и тот же антиген должно быть известно, как минимум, три моноклональных антитела. Это одно из условий создания нового CD-кода. Существует свыше 1000 антител, которые классифицированы в 247 CD-кодов. Число их постоянно пополняется в связи с продолжением исследований. Наиболее важными поверхностными маркерами для определения зрелых Т-лимфоцитов являются CD3, для Т-хелперов/индукторов - CD4, для Т-цитотоксических лимфоцитов – CD8; для В-лимфоцитов – CD19, CD20, CD22; для натуральных киллеров (NK) – CD16, CD56, CD57; для Apo-1/Fas антигена – (CD95)-антиген апоптоза и т.д. Метод проточной цитометрии дает возможность быстрого получения результата и оценки большого числа антигенов, но недостаток метода заключается в отсутствии корреляции с гистоархитектоникой и клеточными характеристиками опухоли. Важным преимуществом иммуногистохимического исследования является возможность оценки экспрессии антигенов с учетом морфологических признаков и, кроме того, иммуногистохимическое исследование позволяет работать с фиксированной и архивной тканью (из парафиновых блоков. Целью иммунофенотипирования является идентификация специфических маркеров для Т- и В-клеток, это позволяет определить линию происхождения лимфомы (В- или Т-клеточная лимфома). Свыше 90% всех лимфом происходят из В-клеточной линии лимфоцитов, остальные принадлежат Т-клеточным лимфомам. Этот вывод основывается на выраженности В-специфических антигенов и перестройке генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Иммунофенотипирование также позволяет определить

уровень нарушения клеточной дифференцировки и сродства опухолевой ткани к определенной анатомической зоне нормального лимфатического узла. Поэтому иммунофенотипический анализ рассматривается как наиболее высокоинформативный компонент комплексной диагностики злокачественных лимфом.

Обследование системы кроветворения у пациентов на начальных диагностических этапах должно включать анализ периферической крови, цитологическое исследование пунктата костного мозга и гистологическое исследование трепанбиоптата губчатой кости. Изучение состояния костного мозга в ходе лечения и после его завершения помогает оценить ответную реакцию на специальное лечение, выявить возможный рецидив заболевания и получить представление о степени гипоплазии миелоидной ткани. Поскольку поражение костного мозга при лимфомах носит чаще очаговый характер, то при первичном обследовании пациентов необходимо выполнять билатеральную трепанбиопсию подвздошных костей и стремиться получить биоптат большего размера (длина биоптата не менее 2 см). Если преобладающая часть биоптата представлена надкостницей, кортикальной пластинкой губчатой кости и субкортикальными мозговыми ячейками, то трепанбиопсию необходимо повторить. В том случае, если у пациента изначально не было обнаружено поражение костного мозга, тогда при последующем рестадировании заболевания трепанбиопсию выполняют с одной стороны. В случаях вовлечения костного мозга в опухолевый процесс все последующие трепанбиопсии после первичного обследования должны выполняться с обеих сторон.

Рентгенография органов грудной клетки и компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, органов таза показаны практически всем пациентам для получения исходной клинической картины заболевания. Рентгенография органов грудной клетки позволяет выявить более, чем у 50% больных вовлечение в опухолевый процесс корней легких, увеличение размера средостения с пораженными лимфатическими узлами, мелко- или крупноочаговое поражение паренхимы легких, наличие экссудата в синусах, а впоследствии она обеспечивает возможность рестадирования заболевания. Для определения степени распространенности патологического процесса применяются методы лучевой диагностики: ультразвуковое исследование периферических лимфатических узлов, органов брюшной полости, поддиафрагмальных групп лимфатических узлов; рентгеновская компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, живота; магнитно-резонансная томография, радиоизотопные методы исследования. Из радиоизотопных методов исследования определенную диагностическую

ценность в определении степени распространения агрессивных лимфом имеет сцинтиграфия тела с ^{67}Ga -цитратом, который избирательно накапливается в пораженных лимфатических узлах. Следует отметить тот интересный факт, что индолентные лимфомы не накапливают галлий в очагах поражения. Использование КТ в сочетании со сцинтиграфией тела с ^{67}Ga -цитратом повышает чувствительность выявления пораженных лимфатических узлов средостения, ткани легких. Самостоятельно может выполняться сцинтиграфия печени, селезенки, почек. При наличии жалоб на боли в костях используется сцинтиграфия скелета с $^{99\text{mTc}}$ -пирофосфатом для выявления патологических очагов.

Компьютерная томография важна для уточнения нодальных и экстранодальных поражений. Практически у всех пациентов для начальной оценки распространения опухолевого процесса должна быть сделана компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и таза. Ценность магнитно-резонансной томографии в стадировании НХЛ ограничена, но резко возрастает при диагностике опухолевого поражения костей и ЦНС. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) позволяет осуществлять количественную оценку концентрации радионуклеидов и включает в себе колоссальные потенциальные возможности по изучению метаболических процессов в опухолевом очаге на различных этапах лечения больного: для установления стадии до начала лечения, для промежуточной оценки лечебного эффекта после 2-4 циклов химиотерапии, для рестадирирования после завершения лечения, а также в период динамического наблюдения. ПЭТ обладает высокой чувствительностью для выявления остаточной болезни при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме. Однако есть проблемы в стандартизации результатов ПЭТ. В клинической практике ориентироваться только на данные ПЭТ без гистологической верификации диагноза нецелесообразно.

1-й этап диагностики

Цели:

- Определение общего соматического статуса больного.
- Анализ типа и распространенности лимфаденопатии.
- Определение биологической активности опухолевого процесса.

Методы:

1. Физикальное обследование.
2. Общий анализ крови и мочи.
3. Биохимическое исследование крови с определением уровня системных опухолевых маркеров: ЛДГ, щелочной фосфатазы, β 2-микроглобулина.

4. Серологическое исследование на ВИЧ-инфекцию, сифилис, австралийский антиген.

5. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, которое включает рентгенографию в передне-задней и боковой проекциях, томографию.

6. Рентгенография придаточных пазух носа при наличии признаков вовлечения кольца Вальдейера

2-этап диагностики

Цель

- Верификация морфологического варианта злокачественной лимфомы

Методы:

Цитологическое и гистологическое исследование: аспирационная биопсия, цитологический анализ, эксцизионная биопсия (операционная биопсия лимфатического узла или экстранодального поражения с гистологическим и цитологическим исследованием, по возможности – иммуноморфологическое и кариологическое исследование), экспресс-анализ мазков-отпечатков, иммуногистохимические и цитогенетические исследования, молекулярно-генетические исследования.

3-й этап диагностики

Цель:

- Определение стадии злокачественной лимфомы. (осуществляется так же, как и определение стадии лимфомы Ходжкина)

Методы:

1. Лучевая диагностика (по показаниям).
2. Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов, органов брюшной области и забрюшинного пространства.
3. Компьютерная томография живота, таза, грудной клетки (при отсутствии послышной томографии средостения).
4. Дуоденогастроскопия (по показаниям) с определением присутствия в слизистой оболочке желудка *Helicobacter pylori*.
5. МРТ, ПЭТ, радиоизотопные методы исследования: сцинтиграфия печени, селезенки, почек, скелета; сцинтиграфия тела с ⁶⁷Ga-цитратом.
6. Исследование пунктата костного мозга и гистологическое исследование трепанбиоптата губчатой кости (трепанбиопсия подвздошных костей).
7. Люмбальная пункция (целесообразно во всех случаях агрессивных лимфом)

4-й этап диагностики

Цель:

- Формирование окончательного диагноза (указывается стадия, отсутствие (А) или наличие (Б) общих симптомов заболевания, экстралимфатическое распространение процесса (Е), поражение селезенки (S), массивное поражение лимфатических узлов (X).

5-й этап диагностики

Цель:

- Определение прогностической группы в соответствии с международным прогностическим индексом (МПИ) и планирование программы лечения.

Стадирование и прогностические системы

Принцип стадирования лимфом по Ann Arbor, разработанный в 1971 году для лимфомы Ходжкина, заключается в точном определении анатомической зоны опухолевого поражения и разделении пациентов на соответствующие категории при наличии симптомов интоксикации. Определение стадии опухолевого процесса имеет значение для прогноза и планирования лечения пациентов с локализованными очагами поражения.

Таблица 2. Классификация по стадиям (Ann Arbor, 1971)

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры (I). Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры с вовлечением прилежащих тканей (IE). Локализованное поражение одного экстранодального органа (IE).
Стадия II	Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (II). Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы с вовлечением прилежащих тканей (IIE). Локализованное поражение одного экстранодального органа и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IIE).
Стадия III	Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстранодального органа или ткани (IIIЕ), или с поражением селезенки (IIIS), или с поражением того и другого (IIIЕ + S).
Стадия IV	Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстранодальных органов с или без поражения лимфатических узлов. Изолированное поражение экстранодального органа с поражением отдаленных лимфатических узлов.

В связи с тем, что подавляющее большинство пациентов на момент обращения к онкологу имеет генерализованное заболевание, был проведен поиск других факторов, способных предсказать индивидуальный клинический прогноз. В настоящее время наиболее значимым и широко применяемым для стратификации категории больных агрессивными лимфомами является Международный Прогностический Индекс – МПИ. На современном этапе МПИ используется для выбора I линии лечения. Дальнейшая тактика лечения разрабатывается на основании оценки

результатов ПЭТ после первых двух курсов химиотерапии, которая выступает в качестве независимого предсказательного критерия, особенно для пациентов группы высокого риска, и позволяет, таким образом, использовать альтернативные варианты лечения для этих больных.

Таблица 3 Международный прогностический индекс – IPI -МПИ (каждый фактор оценивается в 1 балл)

Факторы риска	Оценка МПИ
Возраст – 60 лет и старше Уровень ЛДГ – любое значение выше нормы Общесоматический статус ECOG -2-4 Стадия –III – IV Экстранодальное поражение – более 1	Низкий риск – 0 или 1 Низкий промежуточный – 2 Высокий промежуточный – 3 Высокий риск – 4 или 5

В связи с тем, что возраст 60 лет и старше является самостоятельным прогностическим фактором, для пациентов моложе 60 лет был создан отдельный МПИ, ассоциированный с молодым возрастом.

Таблица 4. Возраст-ассоциированный международный прогностический индекс (aa IPI) для пациентов моложе 60 лет.

Факторы риска	Оценка МПИ
Уровень ЛДГ – любое значение выше нормы Общесоматический статус ECOG -2-4 Стадия –III – IV	Низкий риск – 0 Низкий промежуточный – 1 Высокий промежуточный – 2 Высокий риск – 3

▣ В 2004 году для практического использования предложен первый FLIPI.

Для пациентов с диагнозом фолликулярной лимфомы международный прогностический индекс построен с учетом некоторых других факторов риска, которые перечислены в таблице 6. Каждый параметр оценивается в 1 балл: низкий риск – 0-1 балл, промежуточный риск – 2 балла, высокий риск – 3-5 баллов.

Таблица 5. Международный прогностический индекс для фолликулярной лимфомы (FLIPI).

Факторы риска	Значение
Возраст	Старше 60 лет

Стадия (Ann Arbor)	III или IV стадия
Уровень гемоглобина	Более 120г/л
Уровень ЛДГ; количество пораженных лимфатических зон	Повышение уровня (любое значение выше нормы); более 4 зон

В 2004 году для практического использования предложен первый FLIP1. Новый FLIP1 2, разработанный по результатам применения иммунохимиотерапии, включает 5 параметров: бета 2-микроглобулин (*любое значение выше нормы*), наибольший диаметр пораженного лимфоузла (*> 6 см*), возраст (*>60 лет*), костный мозг (*поражение*), уровень гемоглобина (*< 120 г/л*). Каждый параметр оценивается в один балл: низкий риск – 0 баллов, промежуточный риск – 1-2 балла, высокий риск - 3-5 баллов. *Трехлетняя безрецидивная и общая выживаемость в группе низкого риска составила 91% и 99%; в группе промежуточного риска – 69 %и 96%; в группе высокого риска – 51% и 84%.*

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

Злокачественные лимфомы представляют собой сложнейшую группу лимфоопролиферативных заболеваний. Злокачественные лимфомы первично возникают в любом органе, содержащем в норме лимфоидную ткань, и могут одновременно или вторично поражать костный мозг. При многих видах В-клеточных лимфом отмечается относительно высокая тенденция к диссеминации опухолевых клеток в костный мозг или периферическую кровь, что рассматривается как фаза лейкемизации злокачественной лимфомы. Вовлечение в опухолевый процесс костного мозга имеет место почти у 70% больных с диагнозом мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфобластоцитоидной лимфомы и лимфомы из клеток мантийной зоны. При фолликулярной лимфоме опухолевое поражение костного мозга встречается приблизительно у 50% больных, а у больных с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой – примерно в 15% случаев. Наличие признаков опухолевого поражения костного мозга означает IV стадию заболевания. Процесс появления дополнительных опухолевых очагов в клинической картине заболевания при злокачественных лимфомах не принято обозначать как метастатический из-за присущей лимфоидным элементам способности свободного передвижения нормальных стволовых клеток и опухолевых клеток по кровеносной и лимфатической системе. **СИСТЕМНЫЙ** характер опухолевого процесса на момент первичной

диагностики – это характерная особенность всех злокачественных лимфом. Поэтому в преобладающем большинстве случаев опухолевый процесс уже изначально имеет генерализованный характер. Например, индолентные лимфомы к моменту установления диагноза в 90% случаев являются генерализованными. Для высокоагрессивных лимфом характерно настолько короткое естественное течение болезни, что практически все больные начинают лечение уже с генерализованным опухолевым процессом.

Другая характерная особенность, присущая злокачественным лимфомам, заключается в угнетении лимфатического ростка кроветворения, что приводит к нарушению иммунного ответа. Угнетение гранулоцитарного ростка – макрофагов – приводит к потере ответа на бактериальную инфекцию. В-клеточные лимфатические опухоли ведут к угнетению продукции антител. Т-клеточные лимфомы приводят к угнетению Т-лимфоидных компонентов иммунного ответа. Развитие *иммунодефицита различной глубины* является другой специфической чертой злокачественных лимфом. В свою очередь, применение химиопрепаратов с лечебной целью вызывает еще большее угнетение иммунной системы наряду с подавлением кроветворения, вплоть до остановки деления многих нормальных клеток организма. Как следствие, развивается не просто агранулоцитоз, а тяжелейшая цитостатическая болезнь: тромбоцитопения, анемия, поражение слизистых оболочек, кожи. Возможны тяжелые инфекционные осложнения, включая септический шок.

Первые клинические проявления злокачественной лимфомы, как и любого другого заболевания, могут быть самыми разнообразными. В соответствии со специфичностью поражения лимфоидной ткани можно выделить три характерных варианта клинической симптоматики при злокачественных лимфомах:

1. Увеличение периферических и/или висцеральных лимфатических узлов – симптом лимфаденопатии;
2. Наличие экстранодальной опухоли со специфической симптоматикой органного поражения (например, кожные лимфомы, лимфома желудка, лимфома конъюнктивы, первичная лимфома ЦНС и др.);
3. Системная манифестация опухолевого процесса и появление симптомов интоксикации: лихорадка, избыточная потливость (особенно по ночам), кожный зуд, потеря массы тела.

Преобладающее большинство больных на момент обращения к врачу имеет симптом персистирующей безболезненной лимфаденопатии. Для определения степени выраженности лимфаденопатии применяется англоязычный термин *bulky disease*, который обозначает увеличение

диаметра опухолевого конгломерата, состоящего из спаянных между собой лимфатических узлов, свыше 7,5см по мнению одних авторов, а по мнению других авторов – 10см и более. В определенных клинических ситуациях имеет место одновременное поражение групп лимфатических узлов и других систем. Некоторые пациенты отмечают чередование временной частичной регрессии увеличенного лимфатического узла с последующим новым его увеличением. Любой увеличенный более 1см в диаметре периферический лимфатический узел плотной консистенции, существующий более 4-6 недель, подлежит биопсии. При дифференциальной диагностике следует учитывать вероятность инфекционного мононуклеоза или лимфомы Ходжкина. При лимфоме Ходжкина чаще наблюдаются симптомы интоксикации, а при неходжскинских лимфомах симптомы интоксикации обычно сопровождают поражение печени и вовлечение экстранодальных локализаций. Опухолевое поражение кольца Вальдейера, а также поражение мезентериальных лимфатических узлов встречается чаще при неходжскинских лимфомах. В тех клинических случаях, когда неходжскинские лимфомы проявляются в виде экстранодального поражения, дифференциальная диагностика сложна. Наиболее распространенная локализация экстранодальных лимфом – органы желудочно-кишечного тракта (10-15%) и структуры головы и шеи (10-20%). У больных с первичными гастроинтестинальными лимфомами наблюдаются кровотечения, болевой синдром, обструкция желудка или тонкого и толстого кишечника в зависимости от места поражения. Первичные экстранодальные лимфомы бронхолегочной системы составляют не более 0,5-1% случаев, но вовлечение бронхолегочной системы в опухолевый процесс по данным аутопсий обнаруживают в 39-62% случаев и, в основном, они вторичного характера. Злокачественные лимфомы с поражением тимуса, почек, мочевого пузыря встречаются достаточно редко – всего 0,2-1% случаев. В специальной литературе подробно описаны клиника и диагностика поражения злокачественными лимфомами щитовидной железы, надпочечников, яичников, тела матки, предстательной железы, яичек, молочных желез, костей, мягких тканей, органов зрения, кожи. В последнем десятилетии XX века увеличилась диагностика первичных злокачественных лимфом ЦНС, которые составляют 1-1,6% от всех экстранодальных локализаций. Первичные лимфомы ЦНС, не ассоциированные со СПИДом, встречаются в любом возрасте с пиком заболеваемости на шестой декаде жизни. У половины пациентов поражение головного мозга является мультифокальным, реже встречается изолированное лептоменингеальное поражение. Опухолевое поражение спинного мозга встречается в небольшом проценте

случаев и может быть как изолированным, так и в сочетании с поражением головного мозга.

В соответствии с характером клинического течения злокачественные лимфомы подразделяют на индолентные и агрессивные. Индолентные лимфомы иначе называют лимфомами низкой степени злокачественности. Агрессивное клиническое течение характерно в основном лимфомам высокой степени злокачественности. Выживаемость пациентов, не подвергавшихся лечению, исчисляется несколькими месяцами. В некоторых случаях встречается высоко агрессивный вариант течения заболевания, который характеризуется очень быстрой генерализацией опухолевого процесса, а выживаемость пациентов исчисляется в неделях. Агрессивные злокачественные лимфомы высоко чувствительны к химиотерапии и в определенном числе случаев могут быть излечены стандартными методами лечения. Однако среди больных агрессивными лимфомами отмечены значительные различия в продолжительности жизни. Например, при лимфоме мантийной зоны показатель 5-летней выживаемости больных около 14%, при диффузной В-крупноклеточной – 38%, при III типе фолликулярной лимфомы – 68%.

Индолентным считается длительное хроническое спонтанное течение заболевания. Разнообразные варианты индолентных лимфом представлены медленно прогрессирующими опухолями, характеризующимися относительно благоприятным прогнозом, но обладающих своеобразными клиническими особенностями и требующих различных терапевтических подходов. Индолентными лимфомами считаются: В-клеточные – лимфоцитарная, лимфома мантийной зоны, фолликулярная лимфома I-II степени злокачественности, лимфома маргинальной зоны (селезенки, нодальные, экстранодальные MALT лимфомы), волосатоклеточная лейкемия; Т-клеточные – грибовидный микоз, ангиоиммунобластная, анапластическая крупноклеточная лимфома.

Фолликулярная лимфома – наиболее часто встречающийся вариант индолентной лимфомы. Фолликулярные лимфомы (ФЛ) являются вторым по частоте подтипом нодальных НХЛ в Западной Европе. В течение последних десятилетий уровень заболеваемости нарастает: от 2-3/100 000 в 1950-ые годы до 5-7/100 000 в настоящее время. От всех НХЛ примерно 20% составляют ФЛ. От всех индолентных лимфом ФЛ низкой степени злокачественности составляют 70%. Средний возраст пациентов 50-60 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 1:1,7. Течение болезни медленное, симптомы интоксикации обычно отсутствуют. *Индолентным считается длительное хроническое спонтанное течение заболевания.*

Разнообразные варианты индолентных лимфом отличаются медленным течением заболевания и относительно благоприятным прогнозом. Они отвечают на различные противоопухолевые терапевтические стратегии, но при этом характеризуются относительно высокой скоростью трансформации в лимфому высокой степени злокачественности.

Средний возраст заболевших 60 лет. Группа индолентных нодальных и экстранодальных В-клеточных лимфом представлена маргинальной зоны В-клеточными лимфомами, куда входят два типа MALT лимфом: маргинальная лимфома селезенки и нодальная лимфома. К этой группе также относятся несколько типов фолликулярных лимфом, а именно: ФЛ 1–2 степени злокачественности, кожные ФЛ и гастроинтестинальная ФЛ. И включает эту группу мантийноклеточная лимфома. Практически почти все индолентные лимфомы имеют тенденцию к раннему гематогенному распространению с преимущественным поражением костного мозга. При фолликулярных лимфомах в 50-60% случаев в дебюте заболевания наблюдается поражение костного мозга. Показатель 10-летней общей выживаемости у пациентов с диагнозом ФЛ составляет 48%, при этом две трети пациентов имеют распространенную стадию заболевания.

У детей индолентные лимфомы практически не встречаются.

Фолликулярная лимфома – это вторая по частоте В-клеточная опухоль и встречается в 30-40% случаев заболевания. Это моноклональная опухоль из зрелых В-лимфоидных клеток, происходящих из фолликулярного центра лимфатических узлов. Наряду с ДВКЛ (диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой) и лимфомой Беркита относится к группе лимфом герминативного центра.

Диагноз верифицируется на основании морфологического и цитогенетического исследований, данных иммуногистохимии. Характерно наличие транслокации $t(14;18)(q32;q21)$, определяемое при цитогенетическом или FISH исследовании. Клетки фолликулярной лимфомы экспрессируют пан В-клеточные маркеры CD19, CD20, CD22 и CD79a, антигены герминального центра, включая CD10, Bcl-6 и Bcl2, экспрессия которого коррелирует с наличием транслокации $t(14;18)$, хотя повышение его экспрессии может выявляться и без транслокации. Для диагностики ФЛ более специфичным является маркер герминального центра CD10 и Bcl2.

Пункционная тонкоигольная биопсия производится только у пациентов без наличия пальпируемых лимфоузлов, например, в случае ретроперитонеального образования. В связи с гетерогенностью степени злокачественности ФЛ трудно достоверно оценить морфологическую картину на основании пунктата тонкоигольной биопсии. Главным источником

материала для морфологического исследования является эксцизионная биопсия.

Различают 4 подтипа фолликулярной лимфомы:

типичная фолликулярная лимфома,

фолликулярная лимфома с транслокацией 1p36,

В-крупноклеточная лимфома с IRF4 транслокацией,

педиатрического типа фолликулярная лимфома у взрослых.

Степень гистологической злокачественности (grade) типичной фолликулярной лимфомы находится в зависимости от количественного соотношения мелких В-лимфоидных клеток с извитым ядром (*центроциты*) и крупных (*центробластов*). Прогноз отчетливо ухудшается при преобладании крупных клеток в морфологической картине ФЛ. Степень злокачественности ФЛ определяется подсчетом числа бластных элементов в 10 полях зрения.

На основании морфологического исследования фолликулярная лимфома (ФЛ) подразделяется на 3 степени злокачественности (grade), критерием которых является число центробластов в опухолевых фолликулах в поле зрения:

Grade 1 – 0–5 центробластов в поле зрения;

Grade 2 – 6–15 центробластов в поле зрения;

Grade 3 – более 15 центробластов в поле зрени

3-я градация подразделяется на два подтипа:

3a – центробластов более 15 в поле зрения вперемешку с центроцитами;

3b – поля центробластов без наличия центроцитов.

Фолликулярная лимфома Grade 3b рассматривается как агрессивная лимфома и лечится по протоколу диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Фолликулярную лимфому из мелких клеток с расщепленными ядрами и смешанную фолликулярную лимфому обычно относят к низкой степени злокачественности. Вариант лимфопролиферативного заболевания с индолентным течением означает медленный темп прогрессирования и выраженную эффективность первичного химиолучевого лечения. Существуют данные, что клиническое течение ФЛ градации 3a и 3b носит агрессивный характер, а тактика курации соответствует таковой при ДВКЛ.

Периоды стабилизации клинического течения индолентных лимфом сменяются этапами дальнейшего прогрессирования заболевания. Одной из отличительных черт фолликулярной лимфомы является обязательный возврат заболевания, несмотря на хороший лечебный эффект первой линии

терапии. За период лечения и наблюдения у пациентов в среднем наблюдается 3-4 рецидива заболевания. Каждый последующий рецидив переносится тяжелее предыдущего, снижая качество жизни и приближая летальный исход. С каждым рецидивом вероятность достижения ремиссии меньше, а продолжительность интервала ремиссии короче. Основной клинический симптом – длительно существующая безболезненная лимфаденопатия, также общим симптомом является спленомегалия, а экстранодальное поражение изначально встречается редко. В отличие от хронического лимфолейкоза общий анализ периферической крови может быть нормальным, иногда наблюдается небольшой лимфоцитоз, но циркулирующие в крови опухолевые клетки могут быть идентифицированы даже на этапе ранних стадий. Ранняя гематогенная диссеминация проявляется в виде опухолевого поражения костного мозга примерно у 80% больных. Лишь 15% больных имеют клиническую I/II стадию и менее 10% больных – патологическую I/II стадию. Категория лимфом, ассоциированных со слизистыми (MALT), сохраняет тенденцию к длительному локализованному состоянию до момента системного распространения.

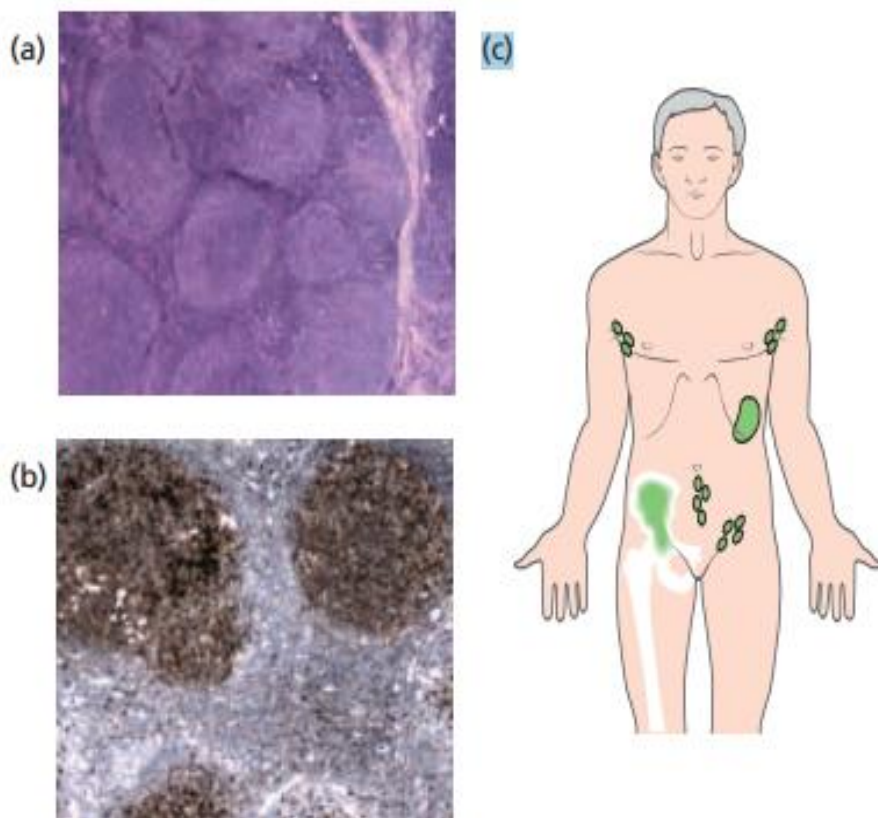


Рис.3 Фолликулярная лимфома.

а–типичная перестройка структуры лимфоузла (окраска гематоксилин/эозин), **в** – в поле зрения мелкие светящиеся пятна CD 10, рассеянные среди фолликулярных клеток герминального центра, **с** - схема вовлечения стандартных зон поражения при ФЛ.

Средняя выживаемость больных индолентными лимфомами, как подвергавшихся лечению, так и нелеченных, исчисляется годами. Индолентные лимфомы характеризуются тенденцией к рецидивному течению заболевания и являются неизлечимыми, несмотря на чувствительность ко всем видам противоопухолевого лечения. Независимо от метода противоопухолевого лечения 70% больных индолентными лимфомами переживают семилетний рубеж. Длительная общая выживаемость при ФЛ неоднозначно коррелирует с достигнутым ответом на лечение. Не оправдались надежды на применение интенсивных режимов химиотерапии, направленных на попытку эрадикации опухолевого клона. По-прежнему остается актуальной тактика «наблюдай и жди». Поводом для начала активного лечения служит наличие хотя бы одного из перечисленных ниже критериев:

- ✓ большая опухолевая масса (диаметр одного очага более 7см или 3 узла в трех различных регионах диаметром более 3см; боли при увеличении селезенки, компрессия органов, асцит, плеврит);
- ✓ В симптоматика;
- ✓ повышение уровня ЛДГ или $\beta 2$ микроглобулина;
- ✓ прогрессирование заболевания в течение 3 месяцев;
- ✓ вовлечение жизненно важных органов в процесс опухолевой пролиферации (в том числе макроскопически выявляемая инфильтрация печени, почек, поражение костей);
- ✓ снижение уровней гемоглобина или тромбоцитов, обусловленное поражением лимфомой костного мозга;
- ✓ снижение общесоматического статуса за счет симптомов лимфопролиферативного заболевания (ECOG \geq 1).

Длительность безрецидивного периода у пациентов с диагнозом фолликулярной лимфомы в зависимости от результатов терапии 1-ой линии по данным исследования FIT приведена в таблице ниже.

Таблица 6. Продолжительность безрецидивного периода при ФЛ в зависимости от терапии 1-ой линии

ТЕРАПИЯ	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ
<i>«Наблюдай и жди»</i>	24-32 месяца
<i>Ритуксимаб (4 инфузии 375мг/м течение месяца)</i>	12-24 месяца
<i>Ритуксимаб (4 инфузии 375мг/м течение месяца)+поддерживающая терапия</i>	32-36 месяцев
<i>Радиоиммунотерапия</i>	73 месяца
<i>СНОР + Радиоиммунотерапия</i>	более 60 месяцев
<i>R-СНОР</i>	82 месяца

Иногда на любом этапе клинического течения индолентная лимфома (мелкоклеточная лимфоцитарная и хронический лимфолейкоз) может внезапно трансформироваться в лимфому высокой степени злокачественности – диффузную В-крупноклеточную с последующей опухолевой инфильтрацией костного мозга и экстранодальными поражениями. Это так называемая трансформация Рихтера или синдром Рихтера, впервые описанный в 1928 году у больных с терминальной фазой хронического лимфолейкоза. Внезапная гистологическая трансформация фолликулярной лимфомы из индолентной в диффузную агрессивную лимфому происходит у 10-70% больных и означает резкое ухудшение клинического прогноза заболевания: медиана выживаемости больных снижается до продолжительности менее 12 месяцев. Трансформация фолликулярной лимфомы в диффузную В-крупноклеточную агрессивную лимфому (синдром Рихтера) случается приблизительно в 5-10% случаев в год независимо от тактики лечения этих больных. Риск трансформации ФЛ в диффузную В-крупноклеточную агрессивную лимфому не является обязательным для всех пациентов, но имеет место быть примерно у 60% больных. При синдроме Рихтера отмечается объемное опухолевое поражение органов брюшной полости и симптомы интоксикации, что в короткие сроки приводит к смертельному исходу. Пациенты, у которых не происходит трансформации Рихтера, погибают от смертельных осложнений, связанных с замещением костного мозга опухолевым процессом, либо присоединением вторичной инфекции на фоне иммунодефицитных состояний, и/или гиперспленизма и поражения печени. На аутопсии практически у 95% больных с диагнозом фолликулярной лимфомы обнаруживают наличие диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

В процессе лечения больных с диагнозом злокачественной лимфомы должны быть реализованы две главные задачи:

- достижение максимальной выживаемости;
- улучшение качества жизни больных.

Успешная реализация каждой задачи зависит от многих причин. Общие принципы лечения злокачественных лимфом согласованы, но терапевтические подходы к лечению всех типов и подгрупп лимфом постоянно находятся в состоянии активного поиска. Современная тактика ведения больных неходжскинскими лимфомами базируется на 2 принципах: проведение адаптированной к риску терапии и переход от паллиативной тактики к курабельной, целью которой является достижение длительных полных ремиссий и эрадикация минимальной остаточной болезни. При локализованном состоянии опухолевого процесса основной целью является полный регресс опухоли, максимальное увеличение продолжительности жизни больных или излечение. Лечение больных с генерализованным опухолевым процессом предусматривает рациональное сочетание методов противоопухолевой терапии и паллиативной помощи. В терминальной фазе заболевания единственной целью остается выполнение программы паллиативного лечения, направленной на улучшение параметров качества жизни.

ЛЕЧЕНИЕ ИНДОЛЕНТНЫХ ЛИМФОМ

Определенных стандартов лечения индолентных лимфом не существует, так как они одинаково чувствительны ко всем известным методам терапии онкологических заболеваний. Индолентные лимфомы в настоящее время считаются неизлечимыми, однако в специальной литературе имеются сообщения о способности индолентных лимфом в некоторых случаях (примерно в 15% случаев) к спонтанной регрессии. Спонтанные ремиссии продолжительностью более одного года наблюдались, по данным Стенфордского университета, у 23% пациентов, из которых 30% диагноза составили фолликулярные лимфомы I типа. Этот факт явился обоснованием тактики «наблюдай и жди» в отношении первичных больных с бессимптомным течением заболевания, которой придерживаются в некоторых зарубежных клиниках. Противопоказанием к тактике «наблюдай и жди» является появление симптомов интоксикации, признаков угнетения костного мозга и/или новых очагов опухолевого роста, включая экстранодальное поражение. В подобных клинических ситуациях при повторном обращении больного необходимо произвести повторную биопсию

опухоли, чтобы исключить трансформацию в лимфому промежуточной или высокой степени злокачественности. Общеизвестно, что гистологическая трансформация является серьезной проблемой для лимфом низкой степени злокачественности, так как еще более ухудшает клинический прогноз большинства больных. Научный поиск альтернативных лечебных подходов лежит в основе нескольких современных клинических рандомизированных исследований, посвященных сравнительной оценке тактики «наблюдай и жди», индукционной терапии ритуксимабом, комбинации индукционной терапии ритуксимабом с поддерживающей терапией ритуксимабом. Основными параметрами оценки служат длительность времени до начала I линии химиотерапии, частота гистологической трансформации и качество жизни пациентов до начала химиотерапии. Согласно полученным результатам среднее время до начала химиотерапии пациентов с асимптомным течением фолликулярной лимфомы составило 18 месяцев. В группе «наблюдай и жди» в течение 3 лет не возникло показаний для проведения химиотерапии у 48% пациентов, в группе индукционной терапии ритуксимабом – у 80%, в группе комбинации индукционной терапии ритуксимабом с поддерживающей терапией ритуксимабом – у 91%. Соответственно показатель 3-летней выживаемости, свободной от прогрессии, составил 33% в первой группе, 60% - во второй и 81% в третьей группе. Таким образом, индукционная терапия ритуксимабом позволяет увеличить период до начала химиотерапии по сравнению с выжидательно-наблюдательной тактикой. Отсрочка терапии увеличивает риск гистологической трансформации для пациентов с индолентной лимфомой: в первой группе риск трансформации составил 49% против 19% в третьей группе пациентов. Согласно предварительным выводам, 20% асимптомных фолликулярных лимфом не требует активного лечения в течение 10 лет, но сложность состоит в идентификации таких пациентов. Установлено, что в возрастной группе пациентов моложе 70 лет немедленного начала системной терапии в течение ближайших 10 лет не потребуется у 16% , в то время как в возрастной группе старше 70 лет у 40% можно проводить тактику выжидания и наблюдения в течение 10 лет.

В лечении индолентных лимфом используются все виды терапии: лучевая, монокимиотерапия алкилирующими агентами, полихимиотерапия, иммунотерапия. Признанным показанием к началу лечения служит наличие общих симптомов (лихорадка, потеря веса, ночная потливость), признаки прогрессирования заболевания; миелосупрессия, обусловленная опухолевой инфильтрацией костного мозга.

Принципы современного лечения фолликулярных лимфом включают соблюдение нескольких этапов:

- ▣ этап первичной индуцирующей терапии;
- ▣ поддерживающее лечение;
- ▣ противорецидивное лечение.

Типичная фолликулярная лимфома.

Тактика лечения зависит от степени злокачественности опухоли и распространенности опухолевого процесса.

Стадия I–II и Grade I–II.

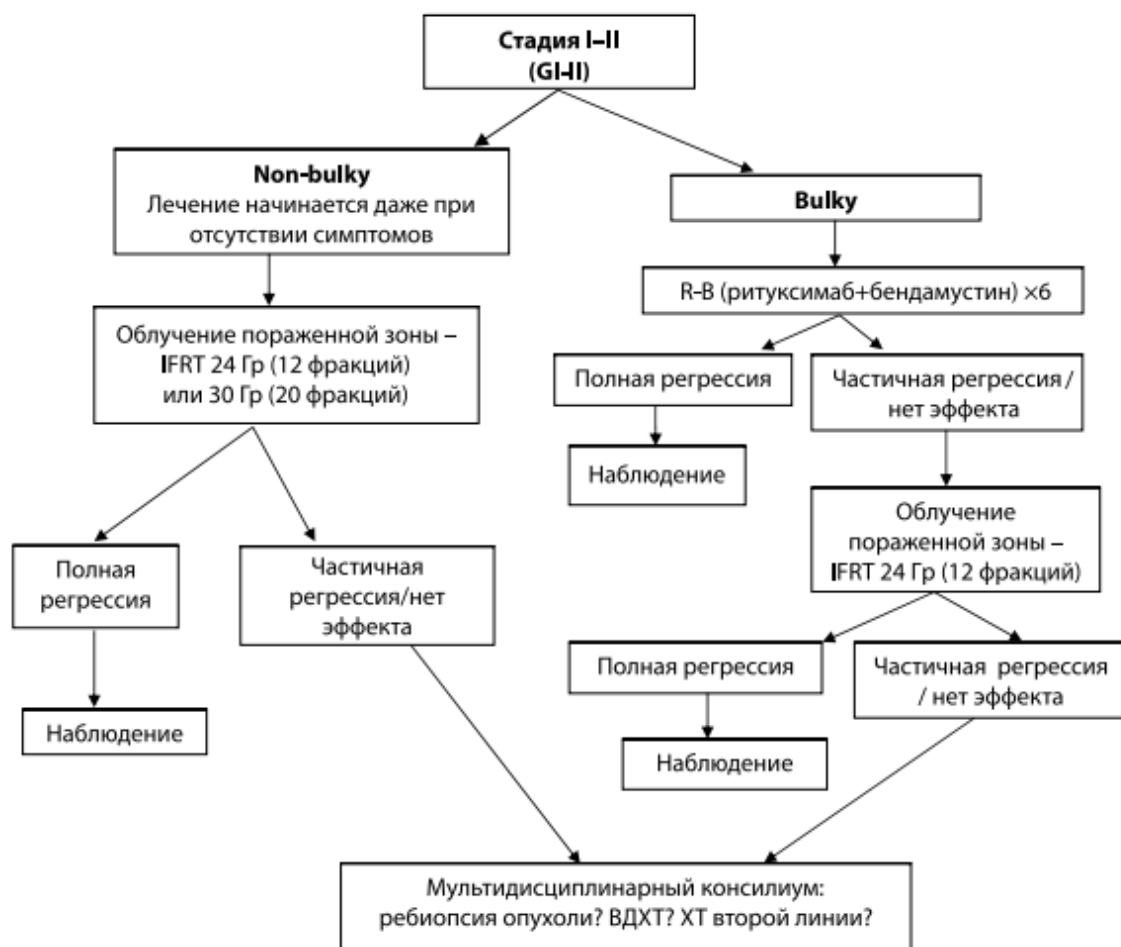
Для пациентов с I–II стадиями заболевания и небольшими размерами пораженных лимфатических узлов потенциально излечивающей может быть лучевая терапия в виде облучения пораженной зоны. Режим облучения представляет собой разовую дозу 2 Гр 5 раз в неделю, а суммарная

доза составит 24 Гр или при разовой дозе 1,5 Гр 5 раз в неделю суммарная доза составит 30 Гр. При хорошей переносимости лучевой терапии и отсутствии отдаленных побочных эффектов при локальном повторном возврате болезни в виде появления новых локальных очагов поражения

вновь будет показано лучевое лечение, а не лекарственная терапия.

При исходном наличии большого объема опухоли (размер отдельных лимфатических узлов более 6 см) лечение начинают с иммунохимиотерапии, используя режимы, применяемые при распространенных формах заболевания. Если не удастся достигнуть полной регрессии после 4–6 курсов химиотерапии, то проводят облучение зон поражений в суммарной очаговой дозе 36 Гр (5 раз в неделю за 20 фракций).

▣



Лучевая терапия обеспечивает стойкий лечебный эффект, но лучевая терапия является основным методом лечения локализованных фолликулярных лимфом I и II grade у пациентов с I стадией заболевания. Согласно опубликованным в 2006 году результатам одного из клинических исследований, посвященном оценке эффективности лучевой терапии у 106 больных с I и II grade фолликулярной лимфомы, медиана наблюдения в этой группе составила 12 лет, 10-летняя выживаемость - 75%, а 10-летний период, свободный от неудач лечения, наблюдался в 46% случаев. Медиана выживаемости пациентов составила 19 лет, но, несмотря на продолжительный срок всех вышеупомянутых показателей, основной причиной смерти в данной группе пациентов, явилась лимфома. У пациентов с наличием ФЛ IIa стадии и выше для индукции ремиссии заболевания используется иммунотерапия в сочетании с химиотерапией. Сочетанное использование ритуксимаба и цитостатических препаратов, т.е., химиоиммунотерапия, является обязательным условием системного лечения. Что касается выбора конкретного режима химиотерапии, то этот режим пока не определен. В клинической практике может использоваться любой из

перечисленных режимов: CVP, CHOP, CNOP, FCM, MCP, FC, а также применяется монотерапия препаратами бендамустин, флюдарабин и хлорамбуцил. Стадия III–IV (Grade I и Grade II).

Для большей части пациентов с диагнозом типичной фолликулярной лимфомы в стадии III–IV (Grade I и Grade II) излечивающей терапии при такой распространенности процесса в настоящее время не существует. Поскольку естественное течение болезни характеризуется спонтанными регрессиями до 25% случаев, химиотерапию следует начинать только при появлении В-симптомов; быстром прогрессировании опухолевого процесса (в течение трех месяцев), поражении более трёх лимфатических регионов, выраженной лимфаденопатии, спленомегалии; компрессии жизненно важных органов; появлении выпота в плевральной/брюшной полости, перикардита; цитопении, обусловленной поражением костного мозга или требовании пациента о начале противоопухолевого лечения.

Существуют данные, что клиническое течение ФЛ grade IIIa, IIIb достаточно агрессивное, поэтому тактика ведения и лечения этого варианта ФЛ такая же как при агрессивной ДВКЛ. В качестве первой линии лечения применяются режимы R-CHOP, ритуксимаб – бендамустин, R-COP, флюдарабин-содержащие программы. Доказательность преимущества применения бендамустина в первой линии лечения ФЛ в рекомендациях NCCN 2012 г. снижена со степени 1 до 2. Для пожилых пациентов вполне может использоваться монотерапия ритуксимабом. Фармакокинетическими исследованиями было показано, что активная концентрация ритуксимаба в сыворотке крови (25мг/мл) сохраняется 3-3,5 месяца (в среднем) после инфузии, что позволило рекомендовать режим поддерживающего введения ритуксимаба 1 раз в два месяца как наиболее оптимальный.

Большинством исследований показана эффективность поддерживающей терапии ритуксимабом в плане увеличения безрецидивной выживаемости. Однако показатель общей выживаемости достоверно выше только в группе больных с большой опухолевой массой, получивших индукционную полихимиотерапию по схеме CVP (циклофосфан, винкристин, преднизолон) + ритуксимаб, но не монотерапию ритуксимабом.

Исследование PRIMA группы GELA (French Group d Etude des Lymphomas de l Adulte) является наиболее крупным в этой области и было проведено в 223 клиниках в 25 странах. В программу данного исследования вошли пациенты с ФЛ I-IIIa градации, у которых впервые возникли показания к началу лечения. Распределение больных по шкале риска FLIPi было следующим: в группе низкого риска находились 21% больных, в группе промежуточного - 36%, в группе высокого риска – 43%. В качестве первой

линии химиотерапии были использованы режимы СНОР – 6 циклов (75%), СVP – 8 циклов (22%) или FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон) – 6 циклов. Курсы химиотерапии в сочетании с ритуксимабом получили 3% пациентов. После завершения индукционного лечения больных, ответивших на лечение, рандомизировали на две группы: группа поддерживающего лечения ритуксимабом и группа наблюдения. В результате было показано, что поддерживающая терапия ритуксимабом увеличила 2-летнюю безрецидивную выживаемость с 60% до 79%.

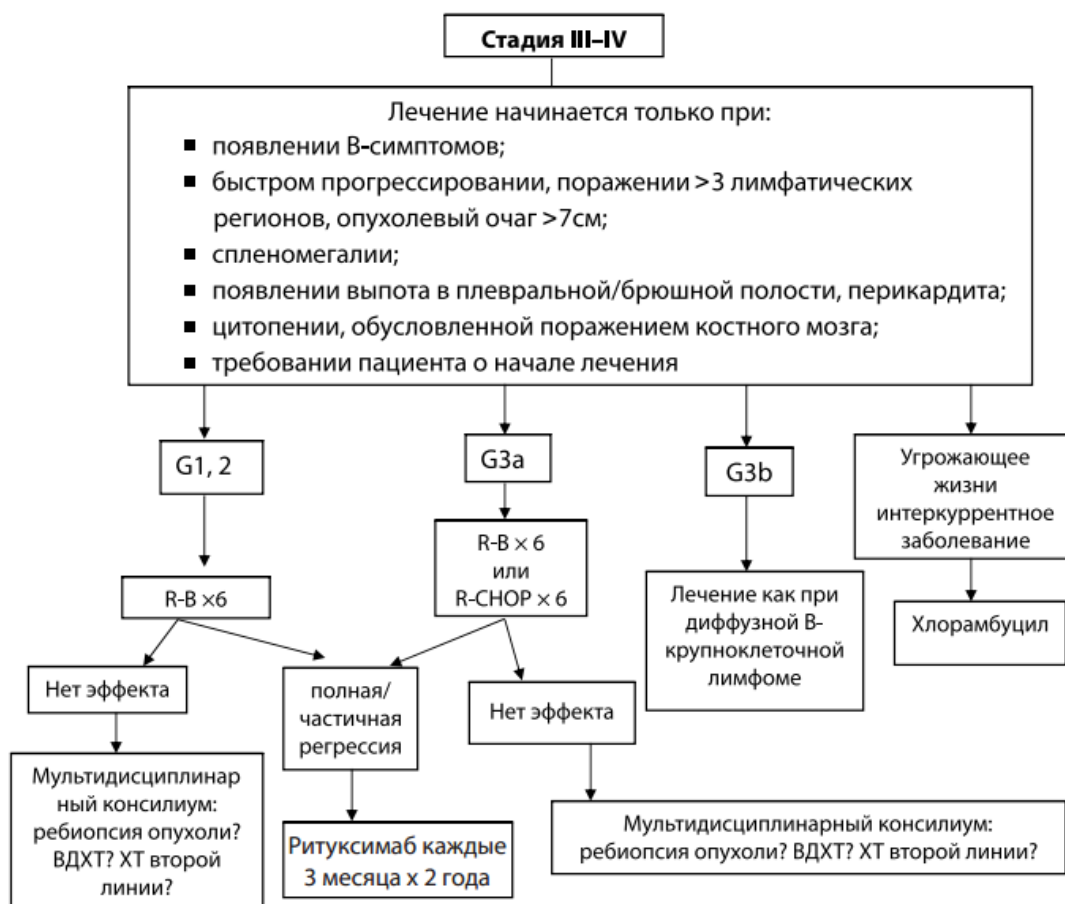
Схема алгоритма лечения типичной фолликулярной лимфомы III–IV ст. представлена ниже и состоит из следующих рекомендаций:

Ритуксимаб каждые 3 месяца x 2 года.

Может использоваться также комбинация R-CVP. При наличии интеркуррентного заболевания, угрожающего жизни пациента, терапией выбора служит монотерапия хлорамбуцилом, ритуксимабом или их сочетанием.

Пациентам, у которых после первой линии лечения комбинацией R-B (ритуксимаб – бендамустин) достигнута полная или частичная регрессия, проводится поддерживающее лечение ритуксимабом каждые три месяца в течение двух лет.

У значительной части пациентов в ходе течения опухолевой болезни происходит трансформация индолентной лимфомы в агрессивную ДВКЛ. Клиническими признаками трансформации являются: повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови, появление В-симптомов, разнонаправленная динамика размеров пораженных зон лимфоузлов, появление экстранодальных опухолевых очагов. В этих случаях опухолевое поражение становится ПЭТ-определяемым. Биопсию следует производить из очагов с максимальным показателем SUV.



Новым препаратом, исследуемым при ФЛ в качестве первой линии терапии и для поддерживающего лечения является леналидомид. Комбинированная терапия, включающая леналидомид 20мг/сут. В 1-21 дни и ритуксимаб 375 мг/м в 1-ый день 28-дневного цикла продемонстрировала обнадеживающие результаты в первой линии лечения: общий объективный ответ составил 90% из которого полных ремиссий было 66%. Альтернативой поддерживающей терапии ритуксимабом является метод радиоиммунотерапии, но он не доступен из-за отсутствия на фармацевтическом рынке радиоиммунных комплексов(зевалин, бексаар).

Тактика лечения рецидива фолликулярной лимфомы

При появлении признаков рецидива заболевания прежде всего необходимо исключить трансформацию фолликулярной лимфомы в агрессивную лимфому, т.н. синдром Рихтера. С этой целью показано выполнение ПЭТ-КТ и повторных биопсий.

Выбор терапии второй линии терапии зависит от срока возврата болезни и состояния пациента. В случае возврата болезни в срок более 2 лет после окончания первичного лечения в процессе новой линии лечения

рецидива используются режимы химиотерапии, примененные ранее в первой линии лечения.

Компенсированные пациенты при возврате болезни в течение 24 мес. после окончания первой линии лечения обязательно направляются на консультацию в Республиканский центр трансплантации костного мозга для решения вопроса проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток.

У пациентов, не являющихся кандидатами для высокодозной химиотерапии, при ранних рецидивах (<12–24 мес.) предпочтительно применение схем химиотерапии, не обладающих перекрестной резистентностью (например, СНОР после бендамустина), могут использоваться также режимы, содержащие флударабин или алкилирующие лекарственные средства (СVP, СЕРР, ДНАР, ДАЕРОСН, GDP, FC, FM, гемцитабин + винорельбин, гемцитабин + карбоплатин, гемцитабин + оксалиплатин, ICE). Повторное использование ритуксимаба во второй линии рекомендуется в случае длительности первой ремиссии более 6 месяцев. У пациентов с полной или частичной регрессией после проведения химиотерапии поддерживающая терапия ритуксимабом продолжительностью до 2 лет не обладает выраженными побочными эффектами и, как показал системный метаанализ, существенно увеличивает время до прогрессирования и показатель общей выживаемости пациентов.

В качестве самостоятельного метода лечения у пациентов с фолликулярными лимфомами с распространенными стадиями болезни может использоваться гормонотерапия преднизолоном (метилпреднизолоном), который назначается короткими курсами продолжительностью в 7–14 дней в дозе 30–60 мг/м² внутрь с быстрой отменой в течение 3–4 дней. Повторяют лечение каждые 3–4 недели.

Лечебная тактика при фолликулярной лимфоме с транслокацией 1p36

Этот вариант фолликулярной лимфомы встречается редко, клинически проявляется избирательным поражением паховых лимфатических узлов. Процесс долгое время остается локальным и поэтому обычно диагностируется в I–II стадии заболевания. Стандартная тактика лечения не разработана.

Длительные ремиссии наблюдаются после локального облучения и/или химиотерапии в режиме R-B(ритуксимаб – бендамустин).

Фолликулярная В-крупноклеточная лимфома с IRF4-транслокацией

Клинически этот вариант лимфомы проявляется поражением вальдейерова кольца у молодых взрослых. Характерной особенностью является быстрое локальное прогрессирование. Опухоль высокочувствительна к лучевой и химиотерапии. Лечение соответствует программе лечения при агрессивных лимфомах.

Педиатрического типа фолликулярная лимфома у взрослых

Этот вариант фолликулярной лимфомы может встречаться в любом возрасте, но в подавляющем большинстве случаев диагностируется у молодых мужчин.

Как правило, поражаются лимфатические узлы головы и шеи. Диагноз данного типа лимфомы устанавливается с учетом морфологических характеристик и распространенности опухолевого процесса в пределах только I стадии заболевания. При большей распространенности, даже при наличии характерных морфологических признаков, диагноз фолликулярной лимфомы педиатрического типа неправомерен.

Стандартная тактика лечения не разработана. Длительные ремиссии наблюдаются при всех видах лечения: хирургический, лучевой, химиотерапевтический – R-CHOP.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cris, Hatton Fast Facts: Lymphoma / Hatton Cris, Graham Collins, John Sweetenham. – 1-st ed., 2008. – 145 p.
2. Современная онкология. Экстравыпуск. Симпозиум. – Media Medica, 2006. – С. 3-23.
3. Devita, Hellman & Rosenbergs Cancer : Principles& Practice of Oncology, 8th Edition. Copyright B 2008 Lippincott Williams& Wilkins. V.2, Part 3. Chapter 51.Section 2: Non-Hodgkin 's Lymphomas. – P. 2099-2139.
4. Feugier, P. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma : A Study by GELA. J Clin Oncol / P. Feugier, A.Van Hoof, C.Sebban, P.Solal-Celigny [et al.], 2005. – Vol. 23, N.18. – P. 4117-4126.
5. Fisher, R.L. Diffuse Large B-Cell Lymphoma : Annals of Oncology 11 (Suppl.) / R.L. Fisher, 2000. – P 829-833.
6. Hiddemann, W. Current Status and Future Perspectives in the Treatment of Low-grade Non-Hodgskin's Lymphomas. Blood Reviews / W. Hiddemann, M. Unterhal, 1994. – 8. – P 225-233.
7. Hubermann, T.M. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in relapsed of refractory mantle cell lymphoma. Br Hematol / T.M. Hubermann, I.S. Lossos, G. Justic [et al.], 2009. – 145; 344-49.
8. Jeremy, S, Abramson Diffuse Large B-cell Lymphoma: Prognostic Factors and Therapy in the Era of Rituximab. 2011 by American Society of Clinical Oncology / S, Abramson Jeremy. – P.326-332. – 1092-9118/10/1-10
9. Moccia, IA HP Front-Line Therapy with Rituxmab, Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (R-CVP) Followd by 2 Years of Rituxmab Maintenance for Follicular Lymphoma is Associated with Excellent Outcomes and Improved Progression-Free Survival in Comparison to No Maintenance. Blood (Meeting abstracts) / IA HP Moccia, R. Klasa, K.J. Savage [et al.], 2010. – 116:1803.
10. Non-Hodgkin lymphomas /editors, J ames O.Armitage [et al.]. – 2nd ed., 2010. – 597 p.
11. Zhang, L. Synergistic antitumor effects of lenalidomide and rituximab on mantle lymphoma in vitro and in vivo. Am J Hematol / L. Zhang, Z. Qian, Z. Cai [et al.], 2009. – 84 (9): 553-59.
12. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : клинический протокол в двух частях / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. –Минск : Профессиональные издания, 2019. – Глава 40. – стр. 253-270.

13. Диагностика и лечение лимфом : материалы Российско-Голландской конференции 13-14 сентября, 2001. – С-Пб. – С. 3-334.

14. Диагностика и лечение лимфом : материалы Российско-Голландской конференции 26-27 сентября, 2002. – С-Пб. – С.7-243.

15. Злокачественные лимфомы : сборник статей, составленных по материалам VI Российской конференции с международным участием 29-30 октября 2009 г. ; под редакцией член-корр. РАМН, проф. И.В.Поддубной / кафедра онкологии ГОУ ДПО РМАПО Минздрав соцразвития, 2010 : Издательский холдинг Media Medica, 2010. – 98 с.

16. Криволапов, Ю.А. Морфологическая диагностика лимфом / Ю.А. Криволапов, Е.Е. Леенман. – С.Пб., 2006. – 208 с.

17. Кузьмина, Е.Г. Современные молекулярно-клеточные исследования в диагностике неходжскинских лимфом : научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая :актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа» : VII съезд онкологов России : сборник материалов : том II. – Москва, 2009. – С.152-153.

18. Новик, А.А. Классификация злокачественных лимфом / А.А. Новик. – С-Петербург, 2002. – С. 9-108.

19. Славнова, Е.Н. Проточная цитофлюориметрия в цитологической диагностике неходжскинских лимфом : научно-практическая конференция с международным участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа» : VII съезд онкологов России : сборник материалов : том II. – Москва, 2009. – С. 155-156.

Учебное издание

Костецкая Татьяна Владимировна

ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 23.04.2019. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Time New Roman».

Печ. л. 3,44. Уч.- изд. л. 2,62. Тираж 100 экз. Заказ 84.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

