

ОСОБЫЕ ФОРМЫ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

А.Н. Богданов, А.Г. Максимов, В.О. Саржевский, Н.А. Аносов

Неходжкинские лимфомы (НЛ) – гетерогенная группа лимфопролиферативных заболеваний, различающихся по морфологическому строению, клинической картине, характеру и результатам терапии.

Неходжкинские лимфомы (НЛ) – гетерогенная группа лимфопролиферативных заболеваний, различающихся по морфологическому строению, клинической картине, характеру и результатам терапии. В большинстве случаев НЛ дебютируют поражением периферических или висцеральных лимфатических узлов (нодальные лимфомы), однако в последние годы увеличилось количество больных экстранодальными НЛ, среди которых наибольшее значение имеют НЛ желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, НЛ при ВИЧ-инфекции, в меньшей степени – НЛ яичка.

Неходжкинские лимфомы желудочно-кишечного тракта

Первичные неходжкинские лимфомы желудочно-кишечного тракта (НЛ ЖКТ) – наиболее распространенный экстранодальный вариант НЛ. В течение последних 20 лет частота этих НЛ достоверно увеличилась во всех регионах. Наиболее часто поражается желудок (55–70 %), реже – тонкая (20–35 %) и толстая кишка (5–10 %). Первичные НЛ пищевода являются клиническим раритетом.

Гистологическая классификация первичных неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта

В-клеточные лимфомы:

- MALT низкой степени злокачественности
- MALT высокой степени злокачественности (с участками опухоли низкой степени злокачественности или без них)
- иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки (IPSID) низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности
- лимфома зоны мантии
- беркиттоподобные лимфомы

T-клеточные лимфомы:

- энтеропатия, ассоциированная с T-клеточной лимфомой (EATCL)
- другие типы, не ассоциированные с энтеропатией.

Классический вариант MALT-лимфомы низкой степени злокачественности (НСЗ) – MALT-лимфома желудка, которая ассоциирована с *Helicobacter pylori* (HP) и подвергается редукции после эрадикационной антибактериальной терапии [13, 21]. Термин «MALT-лимфома высокой степени злокачественности» (ВСЗ) сейчас не используется. При выявлении агрессивной НЛ, например, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДККЛ) в зоне MALT, заболевание рассматривается как ДККЛ, а не MALT-лимфома ВСЗ.

Клиническая классификация первичных неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта [1]

I стадия:

- опухоль в пределах желудочно-кишечного тракта
- одиночный первичный очаг
- множественные первичные очаги в пределах одного органа

II стадия:

- опухоль, выходящая за пределы желудочно-кишечного тракта
- вовлечение в процесс лимфатических узлов
- II₁ – локальные лимфатические узлы (парагастральные в случае поражения желудка, параинтестинальные при лимфомах любого отдела кишечника)
- II₂ – отдаленные лимфатические узлы (мезентериальные при лимфомах кишечника, парааортальные, паракаважные тазовые, подвздошные и др. в пределах брюшной полости и забрюшинного пространства)

II_ε – пенетрация серозного покрова с прорастанием прилежащих органов и тканей или без него (II_ε – поджелудочная железа; II_ε – ободочная кишка; II_{1ε} – печень)

IV стадия:

- поражение желудочно-кишечного тракта с вовлечением в процесс супрадиафрагмальных лимфатических узлов или диссеминированные экстранодальные очаги с любым объемом поражения лимфатического аппарата

Примечание: основываясь на прогнозе, авторы объединили клинические ситуации с супрадиафрагмальным нодальным поражением и диссеминированным процессом, что привело к отсутствию в классификации III стадии.

1. Неходжкинские лимфомы желудка

1.1. *MALT-лимфома* – наиболее частый вариант НЛ желудка. Обычно опухоль развивается в антральном отделе, реже поражает тело и кардиальный отдел. В большинстве случаев заболевание возникает у лиц среднего и пожилого возраста (медиана – 57 лет).

Клиническая картина варьирует в зависимости от стадии. На ранних этапах MALT-лимфома характеризуется отсутствием симптоматики либо минимальными проявлениями диспептического и болевого синдромов и не отличается от других хронических болезней желудка. При прогрессировании возникает выраженный диспептический синдром, проявляющийся изжогой, отрыжкой воздухом или пищей. Характерны эпизодические ноющие боли в эпигастральной области, чаще не связанные с приемом пищи. Особенности, отличающими клиническую картину MALT-лимфомы от других заболеваний желудка (за исключением рака), являются: а) устойчивость симптоматики; б) частые (≥ 3 в год) обострения. Дальнейшее развитие заболевания сопровождается появлением симптомов, характерных для злокачественных опухолей (снижение аппетита, похудание, лихорадка и другие признаки опухолевой прогрессии).

При клиническом исследовании крови могут отмечаться снижение уровня гемоглобина и эритроцитов,

повышение количества эозинофилов, увеличение СОЭ. При биохимическом анализе крови нередко определяются повышение содержания лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, церулоплазмينا, фибриногена, мочевой кислоты.

Наиболее информативным исследованием, позволяющим верифицировать диагноз, является фиброгастроскопия с биопсией слизистой оболочки [2]. При осмотре обнаруживаются очаги гиперемии и отека, полные и неполные эрозии, язвы. Наиболее часто патологические изменения локализуются в антральном отделе. Это объясняется особенностями инфицирования слизистой оболочки НР, который выявляется более чем в 90% биоптатов.

Диагноз MALT-лимфомы верифицируется только при наличии четких морфологических признаков заболевания [21]. Гистологически выявляется инфильтрация вокруг реактивных фолликулов и диффузное распространение опухоли в окружающую ткань слизистой оболочки. Клеточный состав MALT-лимфомы неоднороден (центроцитоподобные клетки, малые лимфоциты, моноцитоподобные В-клетки, в меньшем количестве – бласттрансформированные В-клетки MALT). Важный морфологический признак – лимфоэпителиальные повреждения, развивающиеся в результате проникновения групп опухолевых клеток в эпителиальный слой слизистой оболочки.

Исследование динамики гистологической картины используется для оценки ответа MALT-лимфом желудка на лечение (таблица).

Помимо морфологической оценки гастробиоптатов, для верификации диагноза используются: 1) методы иммуногистохимии (определение CD45RB, CD 19, CD20, CD22, CD29a антигенов); 2) молекулярно-генетическое исследование [типичны транслокации t(11;18), t(1;14), трисомия хромосомы 3, структурные или регуляторные изменения генов bcl-2, bcl-10, c-myc, p53, p16].

Шкала гистологической оценки динамики MALT-лимфом

Балл	Описание	Гистологические признаки
0	Норма	Рассеянные плазматические клетки в lamina propria (l. propria). Лимфоидные фолликулы (ЛФ) отсутствуют
1	Хронический активный гастрит	Мелкие скопления лимфоцитов в l. propria. ЛФ отсутствуют. Лимфоэпителиальные повреждения (ЛЭП) отсутствуют
2	Хронический активный гастрит с выраженным образованием лимфоидных фолликулов	Явно различимые ЛФ, окружённые мантийной зоной и плазматическими клетками. ЛЭП отсутствуют
3	Подозрительная лимфоидная инфильтрация l. propria, предположительно – реактивная	ЛФ окружены малыми лимфоцитами, которые диффузно инфильтрируют l. propria и местами в единичном количестве проникают в эпителий
4	Подозрительная лимфоидная инфильтрация l. propria, вероятно – лимфома	ЛФ окружены центроцитоподобными клетками, которые диффузно инфильтрируют l. propria и в виде групп проникают в эпителий
5	В-клеточная MALT-лимфома желудка низкой степени злокачественности	Наличие в l. propria диффузного инфильтрата из центроцитоподобных клеток; выраженные ЛЭП

Примечание: баллы 0 – 2 соответствуют полной ремиссии; 3 – частичной ремиссии; 4 – 5 – менее чем частичной ремиссии, стабилизации или прогрессированию заболевания.

При рентгеноскопии желудка выявляется дефект наполнения (чаще плоский), в случае инфильтрации опухолью мышечного слоя – прерывание перистальтической волны; при изъязвлении опухоли – неглубокая ниша. В ряде случаев опухоль выявляется на компьютерной томографии органов брюшной полости (рис.1–2).

Для выбора адекватного лечения (хирургического, терапевтического или комбинированного) следует учитывать морфологическую картину, стадию заболевания, его цитогенетические и иммуногистохимические характеристики, уровень системных опухолевых маркеров.

На ранних стадиях (IE) полная ремиссия часто достигается после эрадикации НР [13]. Для этого обычно используется комбинированное лечение (например, сочетанное применение омепразола, амоксициллина и кларитромицина в течение 2 нед). Лечение MALT-лимфом желудка в более поздних стадиях включает хирургическое вмешательство с последующей химиотерапией лейкераном или по программе COP [13].

1.2. Другие гистологические варианты НЛ желудка. Другие типы НЛ желудка встречаются гораздо реже, чем MALT-лимфомы. Второй по частоте является ДККЛ, сопровождающаяся значительно более худшим прогнозом [17]. Реже встречается фолликулярная лимфома [16]. Описаны также случаи первичной лимфомы Беркитта, не ассоциированной с ВИЧ-инфекцией [28].

При агрессивной НЛ желудка методом выбора является программа СНОР (циклофосфан, адриабластин, онковин, преднизолон) или СНОР-подобные режимы. Последующая тактика лечения определяется в зависимости от результатов лечения. При достижении ремиссии каждые 6 мес в течение 5 лет выполняется эндоскопическое исследование культуры желудка для определения в слизистой оболочке НР и при необходимости – его эрадикации. В случае рецидива опухоли или признаках ее диссеминации проводится полихимиотерапия или лучевая терапия.

2. Неходжкинские лимфомы тонкой кишки

Первичные НЛ тонкой кишки представлены различными гистологическими вариантами: MALT-лимфома, ДККЛ, фолликулярная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома и некоторые другие.

Наиболее частой манифестацией является абдоминальный болевой синдром, при агрессивных Т-клеточных НЛ заболевание может дебютировать перфорацией тонкой кишки. К неблагоприятным прогностическим факторам относятся Т-клеточный фенотип, поздние стадии заболевания, низкий общесоматический статус [19, 33].

Лечение НЛ тонкой кишки обычно требует участия нескольких специалистов (хирургов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов). Основные факторы для определения тактики лечения – гистологический вариант и стадия лимфомы. При локализованных формах методом выбора является ограниченная резекция опухоли с последующей лучевой терапией. Это позволяет добиться из-

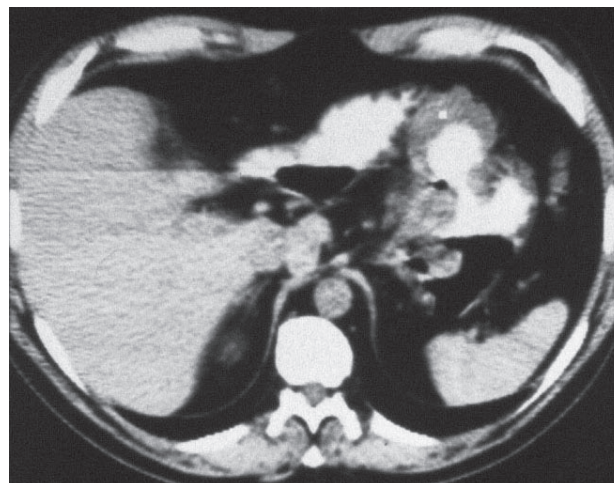


Рис. 1. КТ верхнего отдела живота выше ворот печени. Желудок, заполненный контрастным веществом, деформирован в виде гриба, стенки его утолщены, по малой кривизне отмечаются одиночные лимфатические узлы. Печень не увеличена, но плотность ее снижена.

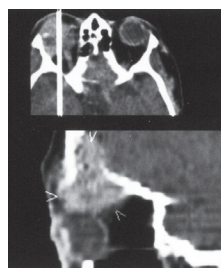


Рис. 2. КТ глазниц. В верхненаружном углу правой глазницы определяется патологическое образование, которое инфильтрирует оболочку глазного яблока, разрушает крышу глазницы и распространяется в переднюю черепную ямку.

лечения 75 % больных с IE стадией. В далеко зашедших стадиях основой лечения является химиотерапия. Лучевая терапия используется при исходно большой опухолевой массе или в случае сохранения резидуальной опухоли после окончания химиотерапии [24]. Программа химиотерапии определяется в зависимости от варианта лимфомы. У больных НЛ НСЗ в качестве терапии первой линии используется монотерапия флюдарабином или сочетание флюдарабина и циклофосфана. При агрессивных НЛ (например, ДККЛ) «золотым стандартом» остается режим СНОР. В последнее время активно внедряется ритуксимаб в режиме монотерапии либо в комбинации с флюдарабином или программой СНОР.

Особым вариантом первичных экстранодальных НЛ тонкой кишки является иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки (IPSID), которое характеризуется инфильтрацией стенки тонкой кишки плазматическими клетками, секретирующими тяжелую α -цепь иммуноглобулина. Заболевание диагностируется преимущественно в странах Средиземноморского бассейна, Африки, Среднего и Дальнего Востока [25].

Морфологическая картина варьирует от минимальной лимфоидной инфильтрации до ДККЛ. Клинически IPSID характеризуется развитием синдрома мальабсорбции, сопровождающимся быстро прогрессирующим снижением массы тела и кишечной диспепсией. На ранних стадиях эффект может быть получен при использовании

антибиотиков, что позволяет предполагать инфекционную этиологию заболевания. При неэффективности антибиотиков используются химиотерапия и резекция тонкой кишки [25].

Энтеропатия, ассоциированная с Т-клеточной лимфомой (ЕАТСЛ) – редкая форма НЛ ЖКТ, которая клинически характеризуется диареей и выраженной потерей массы тела. Морфологические изменения в тонкой кишке характеризуются обширным язвообразованием и некрозом. Клетки опухоли экспрессируют Т-клеточные антигены. Прогноз обычно неблагоприятный. Хирургическое лечение и химиотерапия малоэффективны [10].

3. Неходжкинские лимфомы толстой кишки

Первичные НЛ толстой кишки обычно имеют В-клеточный фенотип: ДККЛ, фолликулярная лимфома, лимфома из клеток зоны мантии, редко встречается анапластическая крупноклеточная лимфома [14].

Клиническая картина разнообразна и может напоминать рак ободочной и прямой кишки, иммуновоспалительные заболевания толстой кишки (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона). Дифференциальный диагноз между НЛ и неспецифическим язвенным колитом, при котором также определяется лимфоидная инфильтрация, нередко весьма сложен и требует проведения иммуногистохимических исследований.

Основным методом лечения НЛ толстой кишки является полихимиотерапия, программа которой выбирается в зависимости от гистологического варианта опухоли.

Неходжкинские лимфомы центральной нервной системы

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ЦНС) составляют около 5% новообразований ЦНС и 1–2% НЛ. Заболевание чаще встречается у лиц старше 60–70 лет и увеличивается с возрастом в четыре раза интенсивнее, чем НЛ в целом [20].

У молодых пациентов НЛ ЦНС достоверно чаще развиваются при различных иммунодефицитных состояниях: 1) первичных иммунодефицитных синдромах и иммунных заболеваниях (атаксия-телеангиэктазия, синдром Вискотта–Олдрича, общий переменный иммунодефицит, тяжелый комбинированный иммунодефицит, лимфопролиферативное заболевание, связанное с X-хромосомой, синдром разрыва Nijmegen, гипер IgM-синдром, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром); 2) ВИЧ-инфекции; 3) после трансплантации аллогенных солидных органов или костного мозга; 4) при иммуносупрессивной терапии (особенно метотрексатом) аутоиммунных заболеваний [32].

Нередко НЛ ЦНС ассоциированы с другим маркером иммунодефицита – вирусом Эпштейна–Барр [9].

Наиболее частым морфологическим вариантом НЛ ЦНС (70%) является ДККЛ, реже встречаются лимфоластоцитарные, лимфоцитарные и Т-клеточные лим-

фомы [3, 5]. Симптомы поражения ЦНС развиваются за несколько недель до диагностики опухоли и варьируют в зависимости от ее локализации. Часто отмечается поражение лобных долей и связанные с ним тревожность и изменения личности. Характерны также сильные головные боли, обусловленные повышением внутричерепного давления. У 10% больных наблюдаются эпилептические припадки, что связано с преимущественным поражением глубоких структур головного мозга [20].

У 40% иммунокомпетентных больных и у 100% пациентов с иммунодефицитом поражение головного мозга при НЛ носит многоочаговый характер. У 10–15% пациентов в анамнезе имеется солидная опухоль, поэтому необходимо исключить метастазы в ЦНС [8].

При аутопсии во всех случаях либо выявляется прорастание опухоли мозговых оболочек, либо поражение мозговых оболочек в связи с циркуляцией опухолевых клеток в ликворе. В то же время, клинические проявления поражения мозговых оболочек встречаются редко [4].

Первично лептоменингеальная форма без паренхиматозного поражения наблюдается у 7% пациентов. Клиническая картина характеризуется прогрессирующей слабостью в нижних конечностях, дизурией, повышением внутричерепного давления, а также нарушениями сознания, которые возникают за несколько месяцев до выявления опухоли [4].

Первичное поражение спинного мозга при первичных НЛ ЦНС встречается крайне редко и является неблагоприятным прогностическим признаком. Клинические проявления включают мышечную слабость, расстройства чувствительности и корешковые синдромы.

Поражение глаз (стекловидного тела, сетчатки, глазного нерва), проявляющееся различными нарушениями зрения, встречается у 20% больных с первичной НЛ ЦНС и в ряде случаев может быть единственным проявлением заболевания. Прогрессирование лимфомы с распространением на другие отделы ЦНС отмечается у 50–80% [31] (рис.2).

При иммуногистохимическом исследовании НЛ ЦНС обычно выявляются В-клеточные маркеры (CD19, CD20, CD22), тяжелые или легкие цепи иммуноглобулинов; Т-клеточные маркеры (CD2, CD3, CD5, CD7) встречаются значительно реже. Экспрессия протеина bcl-6 встречается у 50–60% ВИЧ-положительных больных с первичной НЛ ЦНС и практически во всех случаях, не связанных с ВИЧ-инфекцией [18].

Исследование ликвора необходимо проводить всем больным НЛ ЦНС. В большинстве случаев при этом выявляется увеличение количества белка, иногда свыше 1,5 г/л [4]. Плеоцитоз обнаруживается у 50% больных и представлен опухолевыми клетками или реактивными лимфоцитами. При поражении оболочек мозга в спинномозговой жидкости может обнаруживаться увеличение уровня опухолевых маркеров (β_2 -микроглобулин, ЛДГ). Основным методом диагностики НЛ ЦНС является маг-

нитно-резонансная томография или компьютерная томография (рис. 3–4).

Оперативное вмешательство при НЛ ЦНС показано исключительно с диагностической целью, так как удаление опухоли не увеличивает медиану выживаемости больных. Это может быть обусловлено рядом факторов (инфильтративный рост, множественный характер поражения, глубокое расположение опухоли).

Лучевая терапия на головной мозг в дозе 40–45 Гр обеспечивает медиану выживаемости до 12–18 мес. Дальнейшее увеличение суммарной дозы облучения не приводит к улучшению результатов [22]. В связи с частым поражением мозговых оболочек дополнительно рекомендуется лучевая терапия на спинной мозг, что позволяет повысить эффективность лечения.

Стандартные режимы химиотерапии (СНОР) в сочетании с лучевой терапией не приводят к увеличению выживаемости. Результаты лечения улучшились после внедрения в практику цитостатиков, проникающих через гематоэнцефалический барьер. Ответ на лечение не зависит от морфологического варианта, поэтому все НЛ ЦНС лечатся по одинаковым схемам. Основой химиотерапии является внутривенная инфузия высоких доз метотрексата (2,5–3,5 г/м²), который проникает через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает поддержание терапевтической концентрации в головном мозге более 24 ч [3]. Дополнительное интратекальное введение метотрексата позволяет получить более высокую концентрацию препарата в ликворе и улучшает результаты лечения. Внутривенное введение метотрексата в связи с побочными эффектами (травмы артерий, повышение внутричерепного давления, провокация эпилептических припадков) не используется.

Наряду с метотрексатом используются и другие цитостатики, чаще всего прокарбазин, винкристин и циклофосфан [8].

Трансплантация аутологичных стволовых кроветворных клеток не нашла широкого применения, хотя имеются сообщения о высокой эффективности метода. Так, в группе из 22 больных с рефрактерной и рецидивирующей НЛ ЦНС, которым была проведена трансплантация, у 16 пациентов (73%) получена полная ремиссия, 3-летняя выживаемость составила 63,7% [29].

При лечении интраокулярной НЛ ЦНС методом выбора является лучевая терапия в дозе 35–40 Гр [31]. Данные о результатах полихимиотерапии противоречивы: ряд авторов считают ее неэффективной, другие сообщают о стойкой ремиссии длительностью до 30–40 мес [30, 31]. В ряде случаев эффективно введение метотрексата в стекловидное тело.

Актуальным вопросом является лечение пожилых больных НЛ ЦНС. Лица старше 60 лет обычно хорошо переносят полихимиотерапию, что позволяет увеличить медиану выживаемости до 30–35 мес [3]. С другой стороны, дополнительное проведение лучевой терапии у пожилых пациентов достоверно не улучшает результа-



Рис. 3. КТ головного мозга на уровне тел боковых желудочков. На границе теменной и затылочной костей справа определяется линзообразной формы патологическая ткань, заполняющая борозды полушарий, вызывающая деструкцию костей черепа и распространяющаяся на мягкие ткани головы.

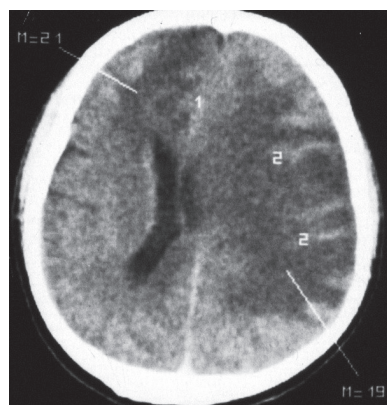


Рис. 4. КТ головного мозга на уровне тел боковых желудочков. В области колена мозолистого тела определяется округлой формы патологическое образование с участками распада в центре и зонами отека вокруг. В левом полушарии на фоне обширного отека отмечается инфильтрация борозд полушарий. Левый боковой желудочек сдавлен и смещен вправо.

тов лечения, но сопровождается частым развитием тяжелой нейротоксичности вплоть до лейкоэнцефалопатии или деменции. В этой связи больным старше 60 лет показана полихимиотерапия без последующей лучевой терапии [3, 12].

Несмотря на определенное улучшение результатов лечения, прогноз при НЛ ЦНС остается неблагоприятным: медиана выживаемости составляет 2 года, 5-летняя выживаемость – 5–10% [23]. Это обусловлено, прежде всего, высокой частотой рецидивов, которые могут возникать как в первичном очаге, так и в других областях.

Прогноз при рецидиве НЛ ЦНС неблагоприятный, лишь в отдельных случаях возможно развитие нестойких ремиссий. При рецидиве интраокулярной НЛ может использоваться паллиативная лучевая терапия.

Неходжкинские лимфомы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией

До внедрения антиретровирусной терапии НЛ ЦНС и лимфома Беркитта встречались в 1000 раз чаще по сравнению с общей популяцией. В настоящее время НЛ у ВИЧ-положительных больных встречаются несколько реже (в 60–200 раз чаще, чем в популяции). У 3–5% пациентов НЛ является первой манифестацией ВИЧ-инфекции.

По патологоанатомическим данным у больных ВИЧ-инфекцией в 12% случаев выявляется клональная лимфоидная пролиферация в ЦНС, из них лишь у половины при жизни имелись клинические проявления [11].

У ВИЧ-позитивных больных развиваются преимущественно агрессивные В-клеточные лимфомы: лимфома Беркитта, ДККЛ (часто с поражением ЦНС), лимфома, первично ассоциированная с экссудатом и плазмобластная лимфома ротовой полости [32].

ВИЧ-ассоциированные лимфомы [32]

1. Лимфомы, также встречающиеся у иммунокомпетентных больных
 - Лимфома Беркитта
 - Классическая
 - С плазмочитоидной дифференцировкой
 - Атипичная
 - Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
 - Центробластная
 - Иммунобластная
 - Экстранодальная MALT-лимфома маргинальной зоны (редко)
 - Периферическая Т-клеточная лимфома (редко)
 - Классическая лимфома Ходжкина
2. Лимфомы, встречающиеся преимущественно у ВИЧ-позитивных больных
 - Лимфома, первично ассоциированная с экссудатом
 - Плазмобластная лимфома полости рта
3. Лимфомы, также встречающиеся при других иммунодефицитных состояниях
 - Полиморфная В-клеточная лимфома (PTLD-подобная)

Для НЛ, возникающих при ВИЧ-инфекции, типичны первичные экстранодальные поражения желудочно-кишечного тракта, ЦНС, печени и костного мозга, реже – легких, кожи, яичка, сердца и др. Первичное поражение лимфатических узлов выявляется лишь у 30% больных [32]. В большинстве случаев заболевание выявляется в далеко зашедших стадиях и при большой опухолевой массе.

Существует зависимость между различными вариантами НЛ и стадией ВИЧ-инфекции: лимфома Беркитта встречается раньше, при меньшей выраженности иммуносупрессии (уровень CD4+ лимфоцитов обычно более $0,2 \times 10^9/\text{л}$), ДККЛ диагностируется позднее, при

уровне CD4+ Т-клеток менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$, что приводит к частому развитию тяжелых оппортунистических инфекций [6].

Проведение адекватной полихимиотерапии при НЛ, развившихся на фоне ВИЧ-инфекции, возможно только при сохранном общесоматическом статусе, отсутствии тяжелой сопутствующей патологии и уровне CD4+ клеток не ниже $0,2 \times 10^9/\text{л}$. При этом эффективность лечения, в частности, при НЛ ЦНС не ниже, чем у иммунокомпетентных больных [15].

Первичные лимфомы яичка

Первичные НЛ яичка у молодых пациентов встречаются редко, однако у мужчин старше 50 лет составляют 25–50% всех опухолей яичка.

Наиболее распространены агрессивные НЛ (ДККЛ), реже встречаются индолентные НЛ, в том числе MALT-лимфомы [7, 27].

У подавляющего большинства больных (75–80%) заболевание диагностируется на I–II стадии [7, 27]. Билатеральное поражение яичек выявляется у 15–18%, поражение ЦНС, кольца Вальдейера, околоносовых синусов – у 20–25% пациентов [26].

Лечение первичной НЛ яичка зависит от распространенности процесса и морфологического варианта. При I–II стадии проводится орхиэктомия с последующей лучевой терапией на контралатеральное яичко и регионарные лимфатические узлы. В ряде случаев рекомендуется также химиотерапия. В III–IV стадии методом выбора является орхиэктомия и полихимиотерапия [34]. При агрессивных НЛ программа лечения включает 6 циклов полихимиотерапии с использованием антрациклинов, профилактическую лучевую терапию на контралатеральное яичко и профилактику поражения ЦНС путем интракраниального и системного введения метотрексата [27].

Полная ремиссия при НЛ яичка достигается у 50–80% больных, 5-летняя общая выживаемость составляет 50%, 10-летняя – 30% [7, 27]. Результаты лечения существенно ухудшаются при III–IV стадии заболевания и наличии неблагоприятных прогностических факторов, к которым относятся низкий уровень сывороточного альбумина, пожилой возраст, плохой ответ на химиотерапию первой линии [7]. Негативное влияние на прогноз оказывает и высокая частота рецидивов, прежде всего – в ЦНС [26].

Наблюдение после лечения больных первичной НЛ яичка обязательно включает проведение УЗИ мошонки в течение первых 2 лет.

Литература

1. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – С. 364–365.
2. Новик АА, Данилова ИА, Антонова ИВ, Денисов НЛ. Морфоэпидемиологическое исследование MALT-лимфом желудка // Рос. журн. гастроэнтерол. – 1999. – Т. 9, № 5 (Прилож. 8). – А126.
3. Abrey LE, Yabalom J, DeAngelis LM. Treatment for Primary CNS Lymphoma: The Next Step // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 12. – Issue 17. – P. 3144–3150.
4. Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M. et al. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications // Ann. Neurol. – 1995. – Vol.38. – P. 202–206.
5. Basbir R, Chamberlain M, Ruby E, Hochberg FH. T-cell infiltration of primary CNS lymphoma // Neurology. – 1996. – Vol.46. – P. 440.

6. Carbone A. The spectrum of AIDS-related lymphoproliferative disorders // *Adv. Clin. Path.* – 1997. – Vol. 1. – P. 13-19.
7. Crellin AM, Hudson BV, Bennett MH, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the testis // *Radiother. Oncol.* – 1993. – Vol.27(2). – P. 99-106.
8. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold S.C. et al. Combined modality treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL): RTOG 93-10 // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol.18. – P. 140a.
9. DeAngelis LM, Wong E, Rosenblum M, Furneaux H. Epstein-Barr virus in AIDS and non-AIDS primary central nervous system lymphoma // *Cancer.* – 1992. – Vol.70. – P. 1607.
10. Dieter RS, Duque K. Enterotherapy associated T-cell lymphoma: a case report and literature review // *WMJ.* – 2000. – Vol. 99(7). – P. 28-31.
11. Goplen AK, Dunlop O, Liestol K. et al. The impact of primary central nervous system lymphoma in AIDS patients: a population-based autopsy study from Oslo // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retroviral.* – 1997. – Vol.14. – P. 351.
12. Guba-Thakurta N, Damek D, Pollack C, Hochberg FH. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients // *J. Neurooncol.* – 1999. – Vol.43. – P. 259.
13. Isaacson P. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10.–P. 637-645.
14. Isaacson P.G., Norton AJ., eds. Extranodal lymphomas. – London: Churchill Livingstone. – 1994. – 340 p.
15. Jacomet C, Girard P.M., Lebrette M.G. et al. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS // *AIDS.* – 1998. – Vol.12. – P. 1725.
16. Kanda M, Obsbima K, Suzumiya J. et al. Follicular lymphoma of the stomach: immunohistochemical and molecular genetic studies // *J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38(6). – P. 584-587.
17. Kob P.K., Horsman J.M., Radstone C.R. et al. Localised extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: Sheffield Lymphoma Group experience (1989–1998) // *Int. J. Oncol.* – 2001. – Vol. 18(4). – P. 743-748.
18. Larocca LM. et al. The Molecular and Phenotypic Profile of Primary Central Nervous System Lymphoma Identifies Distinct Categories of the Disease and Is Consistent With Histogenetic Derivation From Germinal Center-Related B Cells // *Blood.* – 1998. – Vol. 92. – P. 1011-1019.
19. Lee J, Kim WS, Kim K. et al. Intestinal lymphoma: exploration of the prognostic factors and the optimal treatment // *Leuk. Lymphoma.* – 2004. – Vol. 45(2). – P. 339-344.
20. Lutz JM, Coleman M.P. Trends in primary cerebral lymphoma // *Brit. J. Cancer.* – 1994. –Vol.716. – P. 70.
21. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K. et al. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients // *Cancer (Philad.).* – 1997. – Vol. 79. – P.3-11.
22. Nelson D.F. Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) // *J. Neurooncol.* – 1999. – Vol.241. – P. 43.
23. Nelson D.F., Martz K.L., Bonner H. et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – Vol.9. – P. 23.
24. Rawls RA, Vega K.J., Trotman B.W. Small Bowel Lymphoma: Current Treatment Options // *Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 6(1). – P. 27-34.
25. Salem P, Anaissie E, Allam C. et al. Non-Hodgkin's lymphomas in the Middle East: a study of 417 patients with emphasis on special features // *Cancer.* – 1986. –Vol. 58. – P. 1162-1166.
26. Sasai K, Yamabe H, Tsutsui K. et al. Primary testicular non-Hodgkin's lymphoma: a clinical study and review of the literature // *Amer. J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.20(1). – P. 59-62.
27. Seymour J.F., Solomon B, Wolf M.M. et al. Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors // *Clin. Lymphoma.* – 2001. – Vol.2(2). – P. 109-115.
28. Sharma A, Raina V, Gujral S. et al. Burkitt's lymphoma of stomach: A case report and review of literature // *Amer. J. Hematol.* – 2001. – Vol. 67(1). – P. 48-50.
29. Soussain C. et al. Results of Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem-Cell Rescue in 22 Patients With Refractory or Recurrent Primary CNS Lymphoma or Intraocular Lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19. – P. 742-749.
30. Valluri S, Moorthy RS, Khan A, Rao NA. Combination treatment of intraocular lymphoma // *Retina.* – 1995. – Vol.15. – P. 125.
31. Whitcup SM, de Smet M.D., Rubin B.I. et al. Intraocular lymphoma clinical and histopathologic diagnosis // *Ophthalmology.* – 1993. – Vol.100. – P. 1399.
32. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoma Tissues / Ed. by Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. – Lyon: IARC Press, 2001. – 351 p.
33. Xiang XJ, He YJ, Li YH. et al. Prognosis Analysis of 53 Cases with Primary Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma // *Ai. Zheng.* 2004. – Vol. 23(4). – P. 443-447.
34. Zamagni M.D., Cantore M, Aitini E. et al. Testicular lymphomas: A clinico-pathological study of 5 cases and a review of the literature // *Recenti. Prog. Med.* – 1996. –Vol. 87(6). – P. 275-278.

Поступила в редакцию 26.07.2004 г.