Злокачественные лимфомы органа зрения. Проблемы и перспективы

(взгляд офтальмолога)

Е.Е.Гришина
Кафедра офтальмологии, РМАПО, Москва

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) орбиты, глаза и его придаточного аппарата составляют около 4% от числа всех экстранодальных злокачественных лимфом.

Несмотря на небольшой удельный вес НХЛ органа зрения в структуре злокачественных опухолей, в практике офтальмолога они встречаются часто. Так, злокачественные лимфомы орбиты составляют более 40% от всех злокачественных опухолей орбиты.

Преобладают первичные лимфомы, которые встречаются в 2 раза чаще, чем вовлечение органа зрения в опухолевый процесс при диссеминированных лимфомах. Так, при обследовании 159 пациентов первичная лимфома орбиты выявлена нами у 108 больных и только у 51 поражение орбиты было симптомом диссеминированной лимфомы.

Чаще (в 2/3 случаев) поражение орбиты или придаточного аппарата глаза при диссеминированных лимфомах развивается спустя несколько лет с момента установления диагноза НХЛ различных органов, периферических лимфатических узлов, селезенки; значительно реже оно возникает синхронно с ними. При этом орбитальная опухоль обычно бывает первым проявлением генерализованного процесса. НХЛ органа зрения с одинаковой частотой сочетаются как с поражением лимфатических узлов, так и с экстранодальными опухолями. Среди экстранодальных лимфом, сочетающихся с поражением органа зрения, мы наблюдали опухоли мягких тканей, легких, носоглоточного кольца Вальдейера, желудочно-кишечного тракта, молочной железы. Обращает на себя внимание большой процент (более 20%) лимфом мягких тканей различной локализации: височной области, грудной клетки, щеки, голени, лопаточной области, которые возникали одновременно с опухолями орбиты и придаточного аппарата глаза или предшествовали им.

При анализе клинических проявлений НХЛ органа зрения мы руководствовались последней классификацией ВОЗ (2001 г.). Лимфомы органа зрения, как правило, имеют В-клеточную природу. Т-клеточные лимфомы развиваются редко и характеризуются агрессивным течением. По данным литературы и нашим собственным наблюдениям, среди первичных НХЛ орбиты и придаточного аппарата глаза преобладают опухоли маргинальной зоны типа MALTом. Природа этого явления не совсем понятна. Морфологи при изучении MALTом орбиты редко находят связь опухоли со слезной железой. Возможно, эти опухоли берут начало в области конъюнктивальных сводов и распространяются в полость орбиты или в толщу век. Хорошо известно, что развитию MALTом предшествует хроническое воспаление пораженного органа: у пациентов с MALTомами желудка нередко выявляют *Helicobacter pylori*, а MALTомами кишечника – *Campylobactrer jejuni* и др. Высказывают предположение о наличии хламидийной инфекции у больных первичными MALT-лимфомами конъюнктивы и орбиты. Последнее утверждение представляет большой интерес, хотя относиться к нему нужно с осторожностью. Хламидийная инфекция широко распространена, а хламидийный конъюнктивит сопровождается развитием на конъюнктиве век крупных сливных фолликулов, которые можно ошибочно принять за разрастание лимфоидной ткани. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению *Chlamidia psittaci* в биоптатах лимфом орбиты и придаточного аппарата глаза. Исследовать же кровь или слезу больного НХЛ с целью выявления *Chlamidia psittaci* нецелесообразно.

Таким образом, для первичного поражения тканей орбиты и придаточного аппарата глаза характерны MALTомы, которые мы выявили у 54,4% больных, и лимфомы из клеток зоны мантии – у 23,5% больных. При диссеминированных формах болезни преобладали фолликулярные лимфомы (30,3%), диффузные крупноклеточные (27,3%) и лимфомы из клеток зоны мантии (18,2%), MALTомы были выявлены только у трех больных диссеминированными лимфомами, при этом наблюдалось разновременное поражение слезных и слюнных желез.

Разные структуры органа зрения вовлекаются в процесс с неодинаковой частотой. По нашим данным, независимо от этапа болезни (возникает ли опухоль органа зрения как первое проявление болезни или является одним из симптомом диссеминированной лимфомы) преимущественно поражаются мягкие ткани орбиты (46,4%), несколько реже – конъюнктивы (27,2%). Лимфомы редко развиваются из тканей век. Внутриглазные злокачественные лимфомы встречаются крайне редко, составляя менее 1% от числа всех лимфом органа зрения и, по данным литературы, сочетаются с первичными лимфомами центральной нервной системы.

Лимфомы конъюнктивы выглядят как розовые васкуляризированные валикообразные опухоли, расположенные преимущественно в конъюнктивальных сводах. Реже такая опухоль распространяется на бульбарный отдел конъюнктивы или область слезного мясца, еще реже – на конъюнктиву век. В литературе описаны случаи конъюнктивальной лимфомы в виде фолликулярного конъюнктивита или атипичного выворота век. Лимфомы век также имеют характерную клиническую картину и выглядят как уплотнения в толще века тестоватой консистенции. Возможно развитие лимфомы в области слезного мешка с явлениями дакриоцистита. Орбитальные лимфомы не имеют патогмоничных симптомов. Клиника орбитальной лимфомы у большинства больных характеризуется постепенным нарастанием симптоматики и во многом зависит от локализации опухоли: при пристеночной локализации развивается экзофтальм со смещением глаза в противоположную сторону, при появлении опухоли в области мышечной воронки развивается осевой экзофтальм. По мере роста опухоли увеличивается экзофтальм, затрудняется репозиция глаза, появляется ограничение подвижности и диплопия. Степень экзофтальма варьирует в широких пределах (от 1 до 10 мм), но чаще встречается умеренный экзофтальм (до 5 мм), безболезненный, постепенно нарастающий. Реже процесс развивается быстро, сопровождается быстрым нарастанием экзофтальма, вызывает повышение орбитального давления, что приводит к внутриглазной гипертензии и развитию застойных явлений в тканях орбиты. Повышение внутриглазного давления сопровождается застойной инъекцией сосудов глаза. При большом экзофтальме и отсутствии смыкания век развивается кератопатия. Появляются светобоязнь, боль в глазу, смешанная инъекция глаза.

На компьютерных томограммах орбитальные лимфомы выглядят как одиночные или множественные опухоли негомогенной структуры с нечеткими границами. Изолированное поражение экстраокулярных мышц наблюдается крайне редко. Вовлечение в процесс мышц сопровождается поражением других мягких тканей орбиты. Деструкция костных стенок орбиты при первичных орбитальных лимфомах, как правило, не наблюдается.

Проблемой является дифференциальная диагностика НХЛ и гиперплазии лимфоидной ткани конъюнктивы и орбиты.

Клиническая картина поражения орбиты, придаточного аппарата глаза во многом сходна как при первичных, так и при диссеминированных лимфомах. Тем не менее поражение органа зрения на разных этапах болезни имеет свои особенности. Так, конъюнктивальные лимфомы, как правило, бывают первичными, в то время как специфическое поражение век чаще является симптомом диссеминированной лимфомы.

В последнее время появились работы, посвященные изучению различных морфологических вариантов НХЛ органа зрения в основном с точки зрения ответа на лечение и прогноза. Мы обратили внимание на некоторые особенности клинических симптомов различных морфологических вариантов орбитальных лимфом. Быстрые темпы роста характерны для диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Эти опухоли, возникая в разных отделах орбиты, быстро заполняли всю полость орбиты. У больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой развитие экзофтальма сопровождалось офтальмоплегией, отсутствием репозиции глаза, появлением хемоза, расширением эпибульбарных сосудов, небольшим повышением внутриглазного давления до 26–30 мм рт. ст., развитием застойных явлений на глазном дне и снижением остроты зрения до 0,3–0,6.

Лимфомы орбиты других морфологических вариантов характеризовались постепенным развитием экзофтальма, как правило, со смещением глазного яблока в противоположную опухоли сторону. Снижение зрительных функций в связи с орбитальной опухолью не было отмечено нами ни у одного больного.

При сравнении орбитальных MALTом, лимфом из клеток фолликулярного центра и лимфом из клеток зоны мантии оказалось, что у больных MALTомами экзофтальм достигал более значительных размеров, при этом чаще наблюдались ограничение подвижности глаза и диплопия. Создается впечатление, что при MALT-лимфомах чаще вовлекаются в патологический процесс экстраокулярные мышцы. Природа этого явления непонятна и требует дальнейшего изучения.

Основным симптомом внутриглазной лимфомы является снижение остроты зрения. Клинически они проявляются в виде конгломератов клеток в стекловидном теле или появления белых рыхлых масс на глазном дне. Диагностировать внутриглазную лимфому сложно, так как забор материала для исследования представляет определенные трудности и сопряжен с опасностью потери зрения. Можно предположить, что истинная частота внутриглазных лимфом выше той, что нам сегодня удается установить.

Традиционным методом лечения первичных лимфом орбиты является локальная лучевая терапия. Тем не менее большая вероятность скрыто протекающего генерализованного процесса при выявлении локальной орбитальной лимфомы высокой степени злокачественности в последнее время вынуждает дополнительно к лучевой терапии назначать моно- или полихимиотерапию.

Техника лучевой терапии зависит от локализации опухоли в окулоорбитальной области: при поражении конъюнктивы мы применяли контактную бета-аппликационную терапию по разработанной нами методике с использованием стронций-90+иттрий-90 офтальмоаппликаторов. При лечении НХЛ век использовали короткодистанционную рентгенотерапию. Лучевую терапию НХЛ конъюнктивы и век проводили в Московской офтальмологической клинической больнице

Лимфомы орбиты подвергались облучению гамма-лучами или фотонами в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.

Облучение проводилось таким образом, чтобы подвести максимальную дозу ионизирующего излучения к орбитальной опухоли, а оптические среды глаза вывести из зоны облучения. Регрессия орбитальной опухоли наблюдалась уже к окончанию курса лучевой терапии.

Традиционно используемые дозы дистанционной терапии 30–40 Гр при разовой дозе 1,5–2 Гр выше, чем рекомендуемые многими зарубежными авторами, однако на основании своего опыта мы пришли к выводу об эффективности и безопасности данной методики лучевой терапии. Так, при завершении лечения 50 больных первичными НХЛ орбиты мы отметили полную регрессию орбитальной опухоли у всех больных. Осложнения дистанционной лучевой терапии в виде кератопатии и лучевой катаракты возникли только у 5 больных при облучении без защиты глаза, при котором преломляющие среды глаза получили 90–100% от общей дозы ионизирующего излучения.

Отдаленные результаты лечения за период наблюдения от 1 года до 17 лет (медиана 5 лет) нам удалось проанализировать у 20 больных первичными орбитальными лимфомами. Ни у одного больного за указанный срок наблюдения мы не выявили локального рецидива опухоли пораженной орбиты. Однако у 6 (30%) из 20 больных в разные сроки (от 7 мес до 17 лет) развилось поражение второй орбиты без экстраокулярных рецидивов, а у двух больных через 2,5 года и 7 лет было отмечено прогрессирование заболевания с появлением новых опухолей вне органа зрения. Возникает вопрос о необходимости дополнительной химиотерапии первичных лимфом органа зрения.

Вопрос о целесообразности лекарственной терапии первичных лимфом органа зрения в качестве монотерапии остается дискутабельным и требует дальнейшего изучения.

Лечение диссеминированных лимфом с поражением органа зрения проводили в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.

Лечение диссеминированных лимфом низкой степени злокачественности начинали с полихимиотерапии первой линии по схеме СОР не менее 3 циклов. Лучевая терапия проводилась лишь в тех случаях, когда орбитальная опухоль была в данный момент единственным проявлением заболевания или когда химиотерапия приводила к регрессии лимфом других органов, но была недостаточно эффективной в лечении поражения орбиты. Потребность в проведении дополнительной лучевой терапии на область пораженной орбиты при лечении лимфом низкой степени злокачественности была значительно выше, чем при лечении лимфом высокой степени злокачественности. Так, стойкая общая и локальная ремиссия после 6–7 циклов химиотерапии достигнута только у 4 (23,5%) из 17 больных НХЛ низкой степени злокачественности. В то же время у 12 (76,5%) из 17 больных локальная ремиссия лимфомы орбиты, которая выразилась в полной регрессии опухоли орбиты, была достигнута только после курса локальной лучевой терапии на область орбиты, проведенной дополнительно к химиотерапии. Срок полной локальной ремиссии составил от 6 мес до 6 лет(медиана 4 года). Прогрессирование заболевания с вовлечением в процесс новых групп лимфатических узлов и появлением новых лимфом орбиты и придаточного аппарата глаза наблюдается лишь у одного больного.

Несколько иную картину мы наблюдали при лечении 10 больных НХЛ высокой степени злокачественности. Адекватная агрессивная химиотерапия схеме СНОР привела к полной ремиссии у 6 из 10 больных. Длительность полной локальной ремиссии составила 9–24 мес (медиана 1,5 года). Дополнительную локальную терапию на область орбиты потребовалось провести при частичной регрессии орбитальной опухоли только в двух случаях.

При прогрессировании заболевания появлялись новые опухоли, в том числе орбиты и век. Необходимо отметить, что у двух больных бластные НХЛ остались рефрактерными ко всем видам лечения. Эти больные умерли от основного заболевания в течение года с момента выявления поражения органа зрения.

Нами были проанализированы результаты лечения и особенности клинического течения заболеваний у 66 больных НХЛ органа зрения: у 37 – орбитальными лимфомами, 19 – конъюнктивальными, 10 – лимфомами век. При первичном обращении локальное поражение орбиты и придаточного аппарата глаза было определено у 44 больных. Диссеминированные лимфомы с вовлечением в процесс органа зрения выявлены у 22 больных.

Для анализа влияния на течение заболевания морфологического варианта лимфомы мы разбили всех больных на 3 группы: в 1-ю группу вошли 24 больных MALTомами, во 2-ю – 20 больных лимфомами низкой степени злокачественности (кроме MALT-лимфом), в 3-ю – 22 больных лимфомами высокой степени злокачественности.

Срок наблюдения составил от 6 мес до 17 лет (медиана 5,5 года). Более трех лет мы наблюдали 53 больного (81% от первоначального числа больных) и более пяти лет – 33 (49,2%).

5-летняя общая выживаемость больных первичной MALTомой составила 100%. 10-летняя общая выживаемость больных первичной лимфомой низкой и высокой степени злокачественности была примерно одинакова и составила 90%. По общей выживаемости эти группы статистически значимо не различались, однако для каждой группы установлены достоверные различия с группой MALT-лимфом.

5-летняя общая выживаемость больных диссеминированными MALTомами также составила 100%, 10-летняя – 40% без различий между лимфомами низкой и высокой степени злокачественности. По общей выживаемости эти группы статистически значимо не различались, однако для каждой из них выявлены различия с группой MALTом.

5-летняя общая выживаемость больных первичной лимфомой низкой и высокой степени злокачественности и диссеминированной лимфомой низкой и высокой степени злокачественности различаются статистически достоверно (p=0,05; log-rank тест): 90% против 40% (для групп с низкой злокачественностью) и 100% против 40%.

10-летняя безрецидивная выживаемость больных первичными MALTомами и лимфомами низкой и высокой степени злокачественности примерно одинакова и равна 60%. Между собой эти группы по величине безрецидивной выживаемости достоверно не различаются.

5-летняя безрецидивная выживаемость больных диссеминированными MALTомами равна 75%, в группах больных диссеминированными лимфомами низкой и высокой степени злокачественности – примерно 50%. В дальнейшем в двух последних группах безрецидивная выживаемость снижается на одну и ту же величину и достигает 40%. Между собой эти группы по безрецидивной выживаемости статистически значимо не различаются, однако для каждой из них установлены различия с группой MALTом.

10-летняя безрецидивная выживаемость больных первичной лимфомой низкой и высокой степени злокачественности статистически достоверно (p=0,05; log-rank тест) выше соответствующего показателя больных диссеминированной лимфомой низкой и высокой степени злокачественности: 60% против 40% (для обеих групп). Соответствующая безрецидивная выживаемость больных первичными и диссеминированными MALTомами статистически значимо не различается.

Таким образом, правомочно выделить MALTомы как особый морфологический вариант лимфом органа зрения, характеризующийся благоприятным прогнозом для жизни, локальным поражением орбиты и придаточного аппарата глаза, более выраженными (по сравнению с другими лимфомами низкой степени злокачественности) изменениями в тканях орбиты и склонностью к рецидивам после локальной лучевой терапии. При этом рецидивы заболевания проявляются в поражении новых структур органа зрения без вовлечения в процесс других органов или лимфатических узлов.

Лечение орбитальных НХЛ требует взаимодействия многих специалистов, прежде всего офтальмолога и гематолога. Задами офтальмолога являются своевременная диагностика орбитальной опухоли, взятие материала для морфологического и гистохимического исследования, мониторинг в процессе лечения, оценка местного эффекта лечения, пожизненное динамическое наблюдение больного с целью выявления и предупреждения рецидивов заболевания или лучевых осложнений.

Первичные лимфомы кожи: диагностика и лечение

И.Э.Белоусова, Ю.А.Криволапов
Кафедра кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Кожу могут поражать более 25 видов злокачественных опухолей лимфоидной ткани, которые развиваются в ней первично или в результате распространения лимфом нодальных или экстранодальных локализаций. Первичными лимфомами кожи (ЛК) называют те лимфоидные опухоли, которые возникают в коже, и на момент постановки диагноза внекожных очагов роста опухолей не обнаруживается [1].

Первичные ЛК представляют собой своеобразный тип экстранодальных лимфом, они часто отличаются от соответствующих им интранодальных гистологических аналогов не только характером течения и прогнозом, но и наличием специфических хромосомных транслокаций и экспрессией различных онкогенов. Так, первичная анапластическая крупноклеточная ЛК имеет благоприятный прогноз и в большинстве случаев не экспрессирует ALK-протеин – химерный белок, возникающий в результате t(2;5)(p23;q35) и ответственный за патогенез более агрессивной анапластической крупноклеточной лимфомы нодального происхождения [2]. В большинстве нодальных фолликулярных лимфом происходит реарранжировка bcl-2 онкогена, кодирующего белок-супрессор апоптоза BCL-2, тогда как первичная ЛК из клеток фолликулярного центра характеризуется отсутствием данной реаранжировки [3].

Дифференциальный диагноз между первичной ЛК и поражением кожи при системных лимфомах нередко бывает сложен и требует тщательного анализа клинических, патологических, иммунологических и генетических данных. Для исключения внекожных очагов поражения необходима наиболее полная схема определения стадии опухоли, которая включает картирование кожи, общеклиническое и биохимическое исследование крови, рентгенографию грудной клетки, компьютерную томографию, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, трепанобиопсию костного мозга, биопсию лимфатических узлов (при их увеличении). Больные лимфоматоидным папулезом и с начальной стадией грибовидного микоза (ГМ) не требуют проведения всего комплекса мероприятий, поскольку процесс заведомо ограничен кожей.

Учитывая, что первичные ЛК отличаются от их нодальных аналогов не только характером течения и прогнозом, но и подходами к лечению, последние классификационные системы для неходжкинских лимфом – классификация ВОЗ для опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей [4] и классификация лимфом кожи Европейской организации исследования и лечения рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer – EORTC) [5] – выделяли некоторые ЛК в отдельные нозологические группы, но ни одна из них не покрывала весь спектр первичных ЛК. Созданная в 2005 г. на основе этих двух классификаций новая ВОЗ-EORTC-классификация ЛК содержит наиболее полную клиническую, гистологическую, иммунофенотипическую, молекулярно-биоло-