

УДК 616.681-006.441

ДИФФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА С ПОРАЖЕНИЕМ ЯИЧКА*Зуховицкая Е.В. (lenazuch59@gmail.com), Фиясь А.Т. (gematology.lz@gmail.com),
Литвинович С.Н. (Serlitw@rambler.ru)*

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке характеризуется крайне неблагоприятным течением с частым метастазированием в ЦНС, контралатеральное яичко и другие экстранадальные органы. Комбинированные программы лечения (сочетание хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения) позволили существенно улучшить результаты лечения за счет увеличения числа полных ремиссий, уменьшения числа рецидивов, но риск которых по-прежнему остается высоким.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома яичка, орхифуникулектomia, полихимиотерапия, РС-НОР, лучевая терапия.

Лимфомы яичка являются редким заболеванием, но в то же время наиболее частым тестикулярным новообразованием в пожилом возрасте [1]. При этой локализации в большинстве случаев диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – 85-90%. По данным большинства исследователей, лимфома яичка относится к наиболее неблагоприятному варианту экстранадальных лимфом с тенденцией к раннему метастазированию по другим органам: 5-летняя выживаемость пациентов не превышает 50%. Наиболее частой зоной диссеминации является центральная нервная система (ЦНС) и контралатеральное яичко. Современные программы лечения этой категории пациентов включают орхифуникулектomia (ОФЭ), которая является обязательным этапом лечения лимфомы яичка, антрациклинсодержащие схемы химиотерапии (в основном по протоколу R-СНОР (ритуксимаб 375 мг/м² в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг), доксорубин 50 мг/м², циклофосфамид 750 мг/м² в/венно в 1-й день, преднизолон 100 мг перорально в 1-5 дни с интервалами в 21 день), профилактику поражения ЦНС (с помощью как интратекального введения метотрексата, так и системного введения метотрексата (1-1,5 г/м²) и обязательная лучевая терапия (ЛТ) на контралатеральное яичко (облучение лимфоузлов не обязательно) [1,2]. Применение комбинированных программ терапии позволяет увеличить 3-летнюю выживаемость до 88%, однако частота рецидивов остается высокой. По-видимому, существуют некоторые биологические особенности при первичной локализации лимфомы в яичке. Данная область имеет “иммунологические привилегии”- отделена специфическим защитным тканевым барьером. Кроме барьерных, есть и активные механизмы, блокирующие доступ компонентов иммунной системы, например: низкий уровень экспрессии главного комплекса гистосовместимости I класса; высокий уровень экспрессии молекул, ингибирующих систему комплемента; локальная продукция цитокинов, вызывающих иммуносупрессию, экспрессия Fas-лиганда. По мере “старения” системы иммунитета происходит дальнейшее нарушение исходно ограниченного иммунного надзора над “привилегированной” областью.

Клиника ДВККЛ яичка проявляется чаще всего односторонним увеличением яичка, обычно безболезненным, редко в сочетании и синдромом интоксикации и признаками биологической активности (ЛДГ, В-2 микроглобулин), локальные IЕ-IIIЕ стадии встречается у 70-80% пациентов. Примерно в 20% случаев поражается контралатеральное яичко. В ряде случаев в процесс вовлекаются регионарные, чаще забрюшинные лимфоузлы, а также центральная

нервная система (ЦНС), легкие и другие органы [4]. Стадии III-IV ассоциируются с плохим прогнозом. Поражение ЦНС выявляется в 6-16% случаев в связи с проникновением клеток опухоли через гематоэнцефалитический барьер. По данным РОНЦ, 7 пациентам с IЕ стадией с поражением яичка после орхэктомии, которым был установлен ошибочный диагноз (семинома) и, как следствие, отложено лечение. Рецидивы в этой группе пациентов в сроки от 3 до 23 месяцев (медиана 14 мес.). Медиана общей выживаемости в этой группе, несмотря на инициацию противоопухолевого лечения, составила 24 месяца.

Пожилой возраст пациентов, редкость патологии, биологические особенности опухоли и крайне неблагоприятный прогноз заболевания указывают на чрезвычайную актуальность проблемы и необходимость дальнейшего изучения этого экстранадального варианта диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

В связи с редкостью заболевания проведение рандомизированных контролируемых исследований, направленных на разработку оптимальных методов лечения, затруднено.

Представляем 2 клинических случая пациентов с ДВККЛ с первичным поражением яичка, находившихся на лечении в отделении гематологии УЗ «Гродненская областная клиническая больница». Клинически у 2-х пациентов лимфома яичка проявлялась увеличением его размеров (у одного пациента – до 13 см) при вовлечении паховых лимфатических узлов с отеком мошонки. В обоих случаях диагностировалась стадия IЕ. Изолированное уни- или билатеральное поражение яичка с вовлечением семенного канатика или без такового рассматривается как стадия IЕ, увеличение абдоминальных, пахово-подвздошных узлов – IIIЕ стадия. В зависимости от числа неблагоприятных факторов, входящих в систему Международного прогностического индекса (PI), оба пациента были отнесены к низкому промежуточному риску раннего прогрессирования.

Первым этапом лечения лимфомы, позволившим верифицировать диагноз, была ОФЭ, выполненная у 2-х пациентов. По данным РОНЦ, у 5 (19%) из 27 пациентов после орхэктомии был выставлен ошибочный диагноз семиномы, что повлекло за собой отсрочку в начале терапии. У всех пациентов в разные сроки до 6 мес. выявились признаки прогрессирования заболевания. Несмотря на отсутствие проявлений болезни после орхэктомии, при ДВККЛ яичка всем пациентам показано немедленное начало противоопухолевой терапии. В наших случаях лечение не было ограничено только ОФЭ и сразу проводилась ПХТ по протоколу RСНОР – в 1 случае и СНОР – во 2 случае, 6 курсов. Важной особенно-

Таблица 1. – Клиническая характеристика пациентов с ДВККЛ с первичной локализацией яичка

Пациенты	1-й случай	2-й случай
возраст	61 год	65 лет
Наличие В-симптомов	нет	нет
ЛДГ > 450 ЕД/л	повышен	повышен
Нодальные поражения	+	-
Стадия заболевания	IIЕ	IIЕ
Билатеральное яичко	+	-
Вовлечение ЦНС	-	-
Вовлечение костного мозга	-	-
Массивное поражение >10 см	+	-
Статус по ECOG	1	1
IRI	2 фактора	2 фактора

стью ДВККЛ этой локализации является частое вовлечение в процесс контрлатерального яичка, причем результаты исследований показывают, что частота таких рецидивов достоверно ниже у пациентов, которым проводилось облучение органов мошонки. В 1 случае проводилась ЛТ в дозе 30 гр. По данным крупного исследования IELSG, 5-летняя БРВ и ОВ в 2-х группах пациентов, получивших R-СНОР+ ЛТ (n=133) и СНОР (n=240), составила 70% и 36%; 66% и 38%, p=0,001, соответственно. Т.е. необходимость ЛТ не вызывает сомнения. По данным РОНЦ, ЛТ была проведена 12 пациентам и ни у одного из них не было рецидивов в контрлатеральном яичке. Наибольшую проблему при лимфоме яичка представляет высокий процент метастазирования в ЦНС. По данным ряда авторов, высокий МПИ являются независимыми неблагоприятными факторами, обуславливающими возможность вовлечения ЦНС. В качестве профилактики поражения ЦНС в обоих случаях выполнялись люмбальные пункции с введением противоопухолевых препаратов (метатрексата (МТХ) и цитарабина) интратекально. Включение интратекального профилактического введения МТХ в программы лечения пациентов с ДВККЛ яичка не решает до конца проблему вовлечения ЦНС. Поскольку риск возникновения лимфомы в ЦНС сопряжен с общим риском рецидивирования заболевания, кажется очевидным, что системное использование высоких доз МТХ может уменьшить общую частоту рецидивов в ЦНС.

Литература

1. Kuper-Hommel, M. Clinical and pathological features of testicular diffuse large B-cell lymphoma: a heterogeneous disease / Kuper-Hommel M., Janssen-Heijnen M., Vreugdenhil G. // Leukemia Lymphoma. – 2012. – Vol.53. – no.2. – P.242-246.
2. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial / Vitolo U. [et al] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – no.20. – P.2766-2772.
3. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. / Fonseca R. [et al] // Cancer. – 2000. – Vol.88. – no.1. – P.154-161.
4. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues./Swerdlow S.H.[et al] // 2008. – Lion, IARC Press.
5. Опыт применения высокодозной химиотерапии у пациентов диффузной В-крупноклеточной лимфомой с поражением яичка / Е. С.Нестерова [и др.] // Тер. архив. – 2014. – Т.86. – № 7. – С.59-67.
6. Vitolo U., Zucca E. et al. Rituximab CHOP with CNS

В обоих случаях пациенты получали 4 дозы интратекального введения противоопухолевых препаратов и в 1 случае – 2 системных введения МТХ 1000 мг/м².

Во 2 случае был зафиксирован возврат болезни в виде возобновления роста опухоли в области первичной локализации через 6 месяцев после завершения лечения. Несмотря на локальный характер поражения, удовлетворительное общее соматическое состояние, отсутствие симптомов интоксикации более чем у 50% пациентов в короткие сроки развиваются рецидивы.

Анализ эффективности программ лечения идет параллельно с изучением биологических особенностей лимфомы с первичной локализацией в яичке. Молекулярно-генетический анализ опухоли при ДВККЛ выявил различия в профиле экспрессии ключевых генов, на основании которых были идентифицированы два основных подтипа: это лимфома из В-клеток герминального центра - (germinal center B-cell like type- GCB подтип). Этот подтип лимфомы ассоциируется с благоприятным течением заболевания: 5-летняя выживаемость пациентов составляет 60%. Второй подтип ДВККЛ по профилю экспрессии генов относится к активированным В-клеткам крови (activated B-cell-ABC подтип). При этом подтипе 5-летняя выживаемость не превышает 35%. Изучение иммуногистохимических и молекулярно-биологических особенностей опухолевой ткани при лимфоме яичка, возможно, позволит выделить наиболее неблагоприятную прогностическую группу пациентов, которым необходимы более агрессивные режимы лечения.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке характеризуется крайне неблагоприятным течением с частым метастазированием в ЦНС, контрлатеральное яичко и другие экстранодальные органы.

Вывод

Комбинированные программы лечения (сочетание хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения) позволили существенно улучшить результаты лечения за счет увеличения числа полных ремиссий, уменьшения числа рецидивов, но риск которых по-прежнему остается высоким.

Literatura

1. Kuper-Hommel, M. Clinical and pathological features of testicular diffuse large B-cell lymphoma: a heterogeneous disease / Kuper-Hommel M., Janssen-Heijnen M., Vreugdenhil G. // Leukemia Lymphoma. – 2012. – Vol.53. – no.2. – P.242-246.
2. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial / Vitolo U. [et al] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – no.20. – P.2766-2772.
3. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. / Fonseca R. [et al] // Cancer. – 2000. – Vol.88. – no.1. – P.154-161.
4. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues./Swerdlow S.H.[et al] // 2008. – Lion, IARC Press.
5. Opy't primeneniya vy'sokodoznoj ximioterapii u bol'ny'x diffuznoj V-krupnokletochnoj limfomoy s porazheniem yaichka / E. S.Nesterova [i dr.] // Ter. arxiv. – 2014. – Т.86. – № 7. – С.59-67.
6. Vitolo U., Zucca E. et al. Rituximab CHOP with CNS

and contralateral testis prophylaxis improves the outcome of primary testicular lymphoma: Final results of IELSA 10 study. Ann. Oncol. 2008; 19(4): abstr. 063.

7. Hasselblom S., Ridell B., Wedel H. et al. Testicular lymphoma – a retrospective, population – based, clinical and immunohistochemical study. Acta Oncol. 2004; 43 (8): 758-65.

and contralateral testis prophylaxis improves the outcome of primary testicular lymphoma: Final results of IELSA 10 study. Ann. Oncol. 2008; 19(4): abstr. 063.

7. Hasselblom S., Ridell B., Wedel H. et al. Testicular lymphoma – a retrospective, population – based, clinical and immunohistochemical study. Acta Oncol. 2004; 43 (8): 758-65.

DIFFUSE LARGE CELL LYMPHOMA(DLBCL) WITH PRIMARY LOCALIZATION IN THE TESTIS (CLINICAL CASE)

Zukhovitskaya E. V., Fiyas' A. T., Litvinovich S. N

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

Diffuse large cell lymphoma(DLBCL) with primary localization in the testis is characterized by extremely unfavorable course with frequent metastasis to the CNS, contralateral testicle and other extranodal organs. Combined treatment (combination of surgery, chemotherapy and radiation treatments) have greatly improved treatment outcomes by increasing the number of complete remissions, reducing the number of relapses, but the risk of the latter still remains high.

Key words: *diffuse large cell lymphoma, chemotherapy, RCHOP, radiotherapy.*

Поступила: 12.11.2015

Отрецензирована: 25.11.2015