https://doi.org/10.17116/terarkh201789765-68

© Коллектив авторов, 2017

Поражение костного мозга при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме

А.У. МАГОМЕДОВА, Е.А. ФАСТОВА, А.М. КОВРИГИНА, Т.Н. ОБУХОВА, Н.И. СКИДАН, Я.К. МАНГАСАРОВА, А.И. ВОРОБЬЕВ, С.К. КРАВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) является отдельной формой В-клеточной крупноклеточной лимфомы. При этой форме заболевания опухолевый процесс локализуется в переднем и верхнем средостении, нередко со сдавливанием верхней полой вены и прорастанием опухоли в прилежащие органы и ткани: в перикард, легкие, плевру и т.д. Несмотря на то что при прогрессии ПМВККЛ возможно вовлечение таких экстранодальных органов, как почки, надпочечники, печень и центральная нервная система, поражение костного мозга (КМ), как правило, отсутствует. Поскольку поражение КМ у больных ДВККЛ является независимым признаком неблагоприятного прогноза, есть основания предположить, что вовлечение КМ при ПМВККЛ влияет на прогноз. В подобных случаях, возможно, необходима интенсификация индукционной терапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток, а в ходе терапии следует проводить мониторинг поражения КМ. В статье представлены описания клинических случаев с поражением КМ у 2 больных ПМВККЛ в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ.

Ключевые слова: первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома, поражение костного мозга.

Bone marrow involvement in primary mediastinal B-cell lymphoma

A.U. MAGOMEDOVA, E.A. FASTOVA, A.M. KOVRIGINA, T.N. OBUKHOVA, N.I. SKIDAN, Ya.K. MANGASAROVA, A.I. VOROBYEV, S.K. KRAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) is a distinct type of large B-cell lymphoma. In this type of the disease, the neoplastic process is located in the anterior and superior mediastinum, frequently with compression of the superior vena cava and with tumor invasion into the adjacent organs and tissues: the pericardium, lung, pleura, etc. Despite the fact that in PMBCL progression, there may be involvement of extranodal organs, such as the kidney, adrenal glands, liver, and central nervous system, bone marrow (BM) injury is generally absent. Since BM injury in patients with diffuse large B-cell lymphoma is an independent poor prognostic indicator, there is reason to believe that BM involvement in PMBCL affects the prognosis. These cases may need intensified induction therapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation; and BM injury should be monitored during the therapy. The paper gives reports of clinical cases of bone marrow involvement in 2 PMBCL patients treated at the National Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, bone marrow involvement.

Ауто-ТСКК — трансплантация аутологичных стволовых кроветворных клеток
ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома
ИГХИ — иммуногистохимическое исследование
КТ — компьютерная томография
ПМВККЛ — первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома
ПР — полная ремиссия
ПХТ — полихимиотерапия
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) является отдельной формой В-клеточной крупноклеточной лимфомы. ПМВККЛ впервые подробно описана в 1980 г. A. Lichtenstein и соавт. [1—3] и в последующем выделена в нозологическую форму. ПМВККЛ характеризуется изолированным массивным поражением средостения, встречается в 2—4% среди неходжкинских лимфом, чаще диагностируется у молодых женщин с медианой возраста 35 лет [4, 5]. Заболевание имеет агрессивное течение с характерными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими и генетическими особенностями [4]. При ПМВККЛ опухолевый процесс локализуется в переднем и верхнем средостении, нередко со сдавливанием верхней полой вены и с прорастанием опухоли в прилежащие органы и ткани: в перикард, легкие, плевру и т.д. [4, 6, 7]. Несмотря на то что при прогрессировании ПМВККЛ встречается вовлечение таких экстранодальных органов, как почки, надпочечники, печень и центральная нервная система, поражение костного мозга (КМ), как правило, отсутствует [4].

По данным классификации ВОЗ 2008 г., в случае вовлечения КМ при В-клеточной крупноклеточной лимфоме с преимущественным поражением органов средостения необходимо проводить дифференциальную диагностику между нодальной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и ПМВККЛ [4].

Поражение КМ в 4—9% случаев ПМВККЛ описано в более ранних работах (1996, 1999 гг.), т.е. до первой классификации опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей ВОЗ 2001 г. [8—10], но описания клинических случаев с поражением КМ в литературе не представлено.

Поскольку поражение КМ у больных ДВККЛ является независимым признаком неблагоприятного прогноза [4, 11], есть основания предположить, что вовлечение КМ при ПМВККЛ влияет на прогноз. В подобных случаях, возможно, необходима интенсификация индукционной терапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (ауто-ТСКК), а в ходе терапии следует проводить мониторинг поражения КМ.

В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ впервые выявлено поражение КМ у 2 больных ПМВККЛ.

Случай 1. Больная *Н.*, 42 года, 09.02.16 в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ госпитализирована по витальным показаниям с признаками дыхательной недостаточности и синдромом сдавления верхней полой вены.

Из анамнеза известно, что одышка появилась 25.11.2015 г. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки выявлено массивное объемное образование переднего и верхнего средостения размером 67×80 мм с прорастанием в правое легкое, правосторонний экссудативный плеврит и ателектаз средней и нижней долей правого легкого. 21.01.16 выполнили диагностическую торакоскопию с биопсией опухоли. На основании данных гистологического исследования и иммуногистохимического исследования (ИГХИ) диагностирована ПМВККЛ.

В гистологическом препарате опухоли средостения определяются фрагменты фиброзно-жировой ткани с плотным инфильтратом из среднего размера и крупных клеток с округло-овальными ядрами, с одним укрупненным или 1—3 маленькими ядрышками, умеренно выраженной светлой цитоплазмой **(рис. 1 см. на цв. вклейке)**.

При ИГХИ опухолевые клетки экспрессируют CD20 (интенсивная мономорфная мембранная экспрессия), PAX 5 (мономорфная ядерная реакция), коэкспрессируют CD23 (большая часть опухолевых клеток, мембранная реакция), негативны при реакциях с CD30 и IgM. При реакциях с CD3 позитивны мелкие лимфоидные Т-клетки, дискретно расположенные среди клеток опухолевого инфильтрата. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 80% **(рис. 2, 3 см. на цв. вклейке)**.

По данным КТ, в переднем и заднем средостении определялся массивный опухолевый конгломерат, распространявшийся от рукоятки грудины в каудальном направлении до уровня диафрагмы и далее в забрюшинное пространство. Суммарные поперечные размеры конгломерата на сканах уровня основания сердца достигали 138×116,5 мм, на уровне бифуркации трахеи — до 122×120 мм, в области чревного ствола, ретрокрурально — до 70×63 мм. Паракостально на всем протяжения правого гемиторакса определялось опухолевидное образование мягкотканой плотности, толщиной до 19—25 мм, инфильтрирующее мягкие ткани передней стенки грудной клетки. Опухолевый конгломерат передневерхнего средостения на значительном протяжении вовлекал прилежащие отделы правого легкого, в большей степени верхнюю и среднюю доли. Печень не дифференцировалась от инфильтрированной диафрагмы. В субкапсулярных отделах VII/VIII сегментов печени отмечались нечетко очерченные участки пониженной плотности до 26 мм, вероятнее всего за счет прорастания опухоли средостения.

По данным генетического исследования методом FISH, выполненного на парафиновых блоках опухоли средостения, перестройка генов *Bcl-2, Bcl-6* и *C-Myc* не выявлена.

Активность лактатдегидрогеназы в дебюте заболевания 578 ед/л (норма 208—378 ед/л).

По данным гистологического исследования КМ, в части костномозговых полостей среди фиброза стромы выявлялся диффузно-интерстициальный инфильтрат лимфоидных клеток среднего и крупного размера с несколькими небольшими отчетливыми ядрышками преимущественно с морфологией центробластов, повышенной митотической активностью; отмечались морфологические признаки апоптоза **(рис. 4 см. на цв. вклейке)**.

При ИГХИ клетки лимфоидного пролиферата КМ среднего и крупного размера мономорфно экспрессируют CD20 (интенсивная, мономорфная реакция) **(рис. 5 см. на цв. вклейке)** в отсутствие экспрессии IgM, что характерно для ПМВККЛ.

Учитывая генерализованный опухолевый процесс, в том числе с поражением КМ, проводили дифференциальную диагностику с нодальной ДВККЛ. С этой целью методом ПЦР проведено исследование экспрессии генов *JAK2, MAL, TRAF1, PDL1* и *PDL2* в КМ. Исследовать экспрессию указанных генов в биоптате опухоли средостения не удалось по техническим причинам. В КМ выявлена гиперэкспрессия генов *JAK2, PDL1* и *TRAF1,* которая, по данным Я.К. Мангасаровой [12, 13], характерна для ПМВККЛ в отличие от ДВККЛ.

Таким образом, пациентке установлен диагноз ПМВККЛ с поражением органов средостения, с прорастанием опухоли в правый отдел перикарда, паракостальные мягкие ткани, легкие, плевру справа, правый купол диафрагмы, печень и распространением в забрюшинное пространство, а также с вовлечением КМ.

Проведено 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по программе R-DA-EPOCH-21. В результате лечения гистологическое поражение КМ отсутсвовало после 2 курсов ПХТ, а в средостении после 6 курсов сохранялось остаточ-

Сведения об авторах:

Фастова Екатерина Александровна — научно-клиническое отд-ние химиотерапии гемобластозов, клинический ординатор

Ковригина Алла Михайловна — зав. отд-нием патологической анатомии

Обухова Татьяна Никифоровна — зав. научно-клинической лаб. кариологии

Скидан Наталья Ивановна — зав. отд-нием дистанционной гамма-терапии

Мангасарова Яна Константиновна — врач-гематолог, научно-клиническое отд-ние химиотерапии гемобластозов

Воробьев Андрей Иванович — г.н.с., научно-клиническое отд-ние химиотерапии гемобластозов, акад. РАН

Кравченко С.К. — зав. научно-клиническим отд-нием химиотерапии гемобластозов

Контактная информация:

Магомедова Аминат Умарасхабовна — в.н.с., научно-клиническое отд-ние химиотерапии гемобластозов; тел.: +7(926)218-2584; e-mail: maminat@mail.ru

ное образование размером 32×15 мм, накапливающее радиофармпрепарат (РФП) при позитронно-эмиссионной томографии совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). В дальнейшем проведены 2 курса ПХТ R-DHAP и кондиционирование в режиме CEAM с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (ауто-ТСКК).

После ауто-ТСКК выполнено повторное обследование, в том числе молекулярное исследование КМ методом ПЦР на гиперэкспрессию генов, характерных для ПМВККЛ, по данным которого выявлена гиперэкспрессия генов *JAK2, TRAF1, PDL1,* что свидетельствует о сохраняющемся молекулярном поражении в отсутствие гистологического поражения КМ. Повторная ПЭТ/КТ после ауто-ТСКК выявила патологическое накопление РФП — SUV bw max=4,42 г/мл (4 балла по Deauville) в остаточных массах мягкотканой плотности, в передневерхнем средостении, размером 15×10 мм, в связи с чем больной проведена лучевая терапия (ЛТ) на остаточное опухолевое образование суммарной облучающей дозой 36 Гр. ЛТ завершена 25.01.17. В настоящее время больная находится под наблюдением. Контрольное обследование будет проведено через 3 мес после ЛТ.

Случай 2. Больная *Б.*, 69 лет, госпитализирована в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ 26.08.16 с жалобами на выраженную слабость, профузную потливость, температуру тела до 38 °С и опухолевидное образование в надключичной области слева.

Из анамнеза известно, что с мая 2016 г. больная стала отмечать описанные жалобы. В июле 2016 г. выполнена флюорография, при которой определилось объемное новообразование в средостении. Было предположено лимфопролиферативное заболевание, в связи с чем выполнили биопсию опухоли надключичной области слева.

В гистологическом препарате лимфатического узла отмечается тотальное замещение лимфоидной ткани пролифератом из среднего размера и крупных клеток с округло-овальными/многодольчатыми ядрами, наличием двуядерных форм с гипертрофированными ядрышками, компартментализацией за счет так называемого альвеолярного фиброза, выявляется инфильтрация перинодальной ткани (гистологическая и иммуногистохимическая картина аналогична первому случаю).

При ИГХИ клетки опухолевого субстрата мономорфно экспрессируют CD20 (интенсивная мембранная реакция), PAX5 (интенсивная ядерная реакция), CD45 (мембранная реакция), CD79α (цитоплазматическая, мембранная реакция), коэкспрессируют CD23 (мембранная реакция) и CD30 (мембранная, цитоплазматическая реакция). Опухолевые клетки не экспрессируют IgM (внутренний контроль — мелкие В-клетки), определяется TNFAI2 (ядерная реакция). Индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 80%.

КТ органов грудной клетки: в левом гемитораксе определялось объемное мягкотканое образование, размером 135×67 мм, которое в верхних отделах муфтообразно охватывало I ребро, в грудинном конце которого отмечался патологический перелом, а опухоль распространялась вдоль грудной клетки до переднего отрезка III ребра. Увеличены левые подмышечные лимфатические узлы до 35 мм. В левой плевральной полости определялось 1,5 л жидкости.

При гистологическом исследовании КМ выявлялась очагово-интерстициальная лимфоидная инфильтрация из клеток небольших и средних размеров с округло-овальными и неправильной формы ядрами, расположенная меж- и паратрабекулярно.

Учитывая возраст больной — 69 лет (медиана возраста больных ПМВККЛ составляет 35 лет) и вовлечение КМ, проводили дифференциальную диагностику с нодальной ДВККЛ. С этой целью предпринята попытка выполнить молекулярное исследование на материале парафинового блока опухоли надключичной области, но по техническим причинам это сделать не удалось. В КМ методом ПЦР выявлена гиперэкспрессия генов *JAK2, MAL* и *TRAF1.*

Таким образом, больной установлен диагноз ПМВККЛ с поражением органов средостения, с прорастанием опухоли в мягкие ткани передней стенки грудной клетки и вовлечением КМ.

Пациентке проведено 6 курсов R-DA-EPOCH, в результате которых достигнут частичный ответ: в КМ сохранялась гиперэкспрессия генов *JAK2, MAL* и *PDL1* в отсутствие гистологического поражения, а на контрольной ПЭТ/КТ после 6-го курса сохранялись очаги накопления РФП в проекции передних отрезков I—II ребер слева размерами 9×8 и 10×11 мм, 5 баллов по шкале Deauville.

В связи с отсутствием полной ремиссии (ПР) после 6 курсов R-DA-EPOCH пациентке проведен 1 курс R- DHAP. Однако в перерыве между курсом констатировано прогрессирование заболевания в виде увеличения паратрахеального лимфатического узла до 9 мм и размеров образования левого гемиторакса на уровне передних отрезков I— II ребер с 45×11 до 56,5×25,5 мм с увеличением степени инфильтрации прилежащих отделов левого легкого.

Обсуждение

Поражение КМ в приведенных случаях ПМВККЛ не вызывает сомнений. Как и предполагалось, у обеих больных болезнь оказалась резистентной к терапии R-DA-EPOCH, на которой частота ПР у пациентов с ПМВККЛ, по данным литературы и собственным результатам, составляет 80% [14, 15]. В первом случае даже ауто-ТСКК не позволила достичь ПР, а во втором случае возраст ограничивал возможность применения интенсивной терапии.

Современные возможности диагностики позволяют выявлять ранее не диагностируемые варианты, подтверждением чему служат приведенные нами случаи. Кроме того, в настоящее время изменились критерии поражения КМ. До недавнего времени в отсутствие гистологического поражения КМ при выявлении В-клеточной клональности методом ПЦР у больных ДВККЛ не считалось поражением. Поскольку с каждым годом совершенствуется диагностика лимфом, в том числе ПМВККЛ и ДВККЛ, в настоящее время все случаи с поражением КМ не относят к нодальной ДВККЛ, как это было раньше. Для дифференциальной диагностики между указанными нозологиями с поражением КМ можно провести молекулярное исследование, в том числе КМ. Следует отметить, что в отсутствие гистологического поражения КМ экспрессия 2 генов и более, характерных для ПМВККЛ: *JAK2, MAL, TRAF1, PDL1* и *PDL2,* сохранялась, и в случае регрессии других очагов поражения можно проводить мониторинг минимальной остаточной болезни.

По мере накопления все большего материала исследователи приходят к выводу, что внутри каждой хорошо очерченной нозологической формы имеются пограничные случаи или те, о которых нашего понимания недостаточно для объяснения того или иного феномена. Поэтому выявление поражения КМ у больных ПМВККЛ заставляет задуматься о критериях диагностики заболевания.

В доступной нам литературе нет описанных клинических случаев поражения КМ при ПМВККЛ, а имеющиеся данные ограничиваются указанием доли больных с поражением КМ в более ранних работах (1996 и 1999 г.) [8—10].

Заключение

Таким образом, на примере представленных случаев продемонстрировано, что при ПМВККЛ возможно поражение КМ. При наличии последнего в сочетании с диагностическими критериями ПМВККЛ не следует относить к нодальной ДВККЛ.

У больных нодальной ДВККЛ поражение КМ служит независимым признаком неблагоприятного прогноза, поэтому нами интенсифицирована индукционная терапия (протокол mNHL-BFM-90 с последующей ауто-ТСКК), на которой 5-летняя общая выживаемость увеличилась с 12 до 78% (неопубликованные данные).

Учитывая всего два случая, не представляется возможным определить прогностическую значимость вовлечения КМ при ПМВККЛ, хотя у обеих больных болезнь оказалась резистентной к ПХТ. Тем не менее необходимо накапливать материал, продолжить дальнейшие исследования и оптимизировать индукционную терапию.

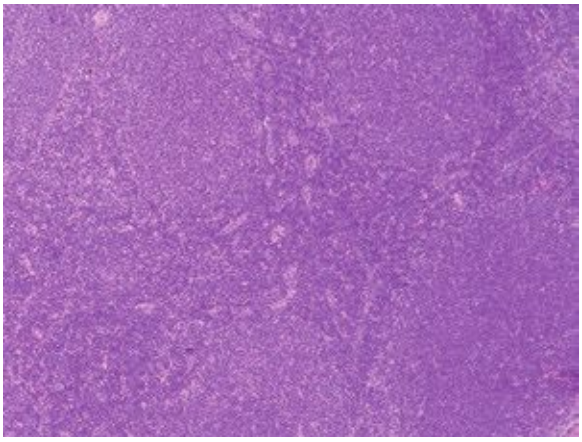
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

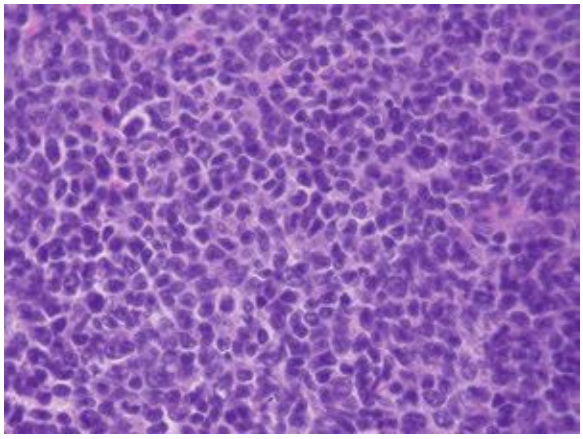
1. Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CR, et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med*. 1980;68:509-514. https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90289-2
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm's: A proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1995;2:58-59. https://doi.org/10.1016/s0968-6053(00)80051-4
3. Воробьев А.И. *Руководство по гематологии*. 2-е изд. М. Медицина. 1985;2:157-350.
4. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition IARC Press, Lyon, France 2009;2:30-32. https://doi.org/10.1093/criticalvalues/2.2.30
5. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Oncogene*. 2004;23:6524-6534. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207843
6. Zinzani PL, M Martelli, M Bertini, AM Gianni, L Devizzi, M. Federico, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica*. 2002;87(12):1258-1264.
7. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г. и др. Восьмилетний опыт лечения агрессивных В-крупноклеточных лимфом средостения. *Терапевтический архив*. 2013;7:50-57.
8. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, Ferrant A. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathologic study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA study. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(7):877-888. https://doi.org/10.1097/00000478-199607000-00012
9. Abbou-Elella AA, Weisenburger DD, Vose IM, Kollath JP. et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska lymphoma study group. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):784-790.
10. Bishop PC, Wilson WH, Pearson D, Janik J et al. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2479-2485.
11. Magomedova A, Kravchenko S, Kremenetskaya A, Vorobjev A et al. Treatment of diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2011;118(21):1153-1154.
12. Мангасарова Я.К., Мисюрин А.В., Магомедова А.У. и др. Молекулярная диагностика первичной медиастинальной В-клеточной лимфомы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы с первичным вовлечением лимфатических узлов средостения. *Клиническая онкогематология*. 2011;4:142-145.
13. Мангасарова Я.К. *Молекулярная диагностика диффузной В-крупноклеточной лимфомы с первичным вовлечением лимфатических узлов средостения и первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы:* Дисс. ... канд. мед. наук. 2012.
14. Мангасарова Я.К., Магомедова А.У., Нестерова Е.С., Кравченко С.К. и др. Первые результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по программе R-DA-EPOCH-21. *Терапевтический архив*. 2016;7:37-42.
15. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda L, Advani R et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Englad J Med*. 2013;368(15):1408-1416. https://doi.org/10.1056/nejmoa 1214561

Поступила 10.03.17

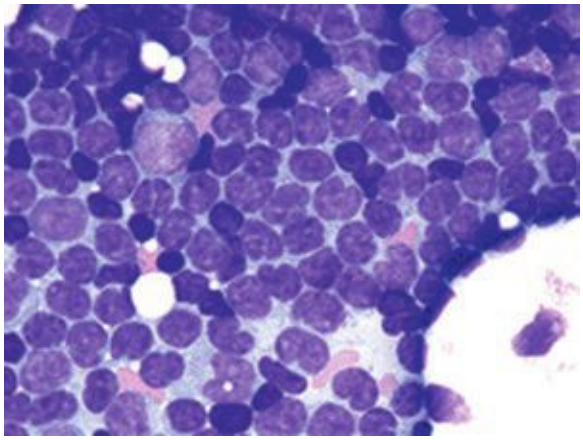
К статье *Е.С. Нестеровой и соавт.* «Лейкемизация фолликулярной лимфомы: особенности диагностики и клинического течения редкой формы заболевания» *(продолжение)*



а



б



в

Рис. 4. **Результаты исследования биоптата периферического ЛУ пациентки *К.*, 69 лет.**
а, б — гистологическое исследование: нодулярно-диффузный характер роста, ув. 299 (а) и ув. 630 (б); в — цитология отпечатков биоптата периферического ЛУ, окраска по Романовскому—Гимзе, ув. 900.

К статье *А.У. Магомедовой и соавт.* «Поражение костного мозга при первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме»

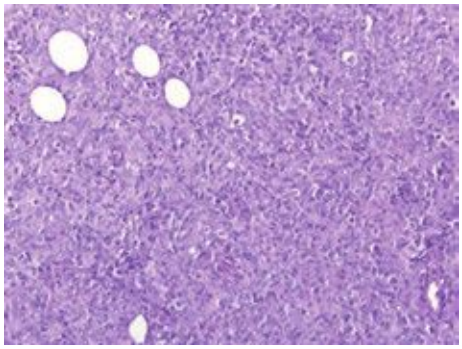
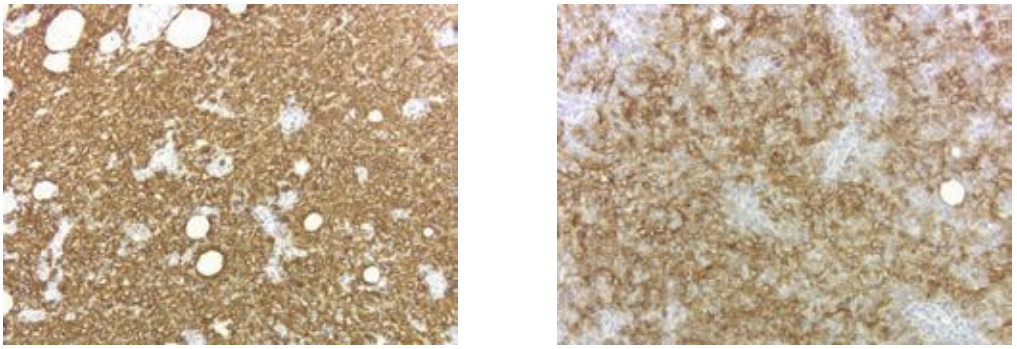


Рис. 1. **Фрагмент фиброзно-жировой ткани с лимфоидным пролифератом из среднего размера и крупных лимфоидных клеток с округло-овальными ядрами, тонкими фиброваскулярными прослойками.**
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.



а б

Рис. 2. **Экспрессия опухолевыми клетками CD20 (мономорфная мембранная реакция.**
а — опухолевыми клетками CD23 (крупноочаговая позитивная мембранная реакция; б — иммуноферментный метод, ув. 200.

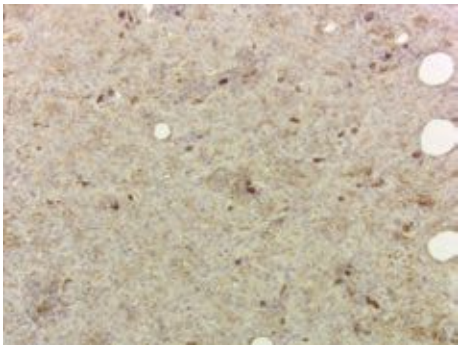
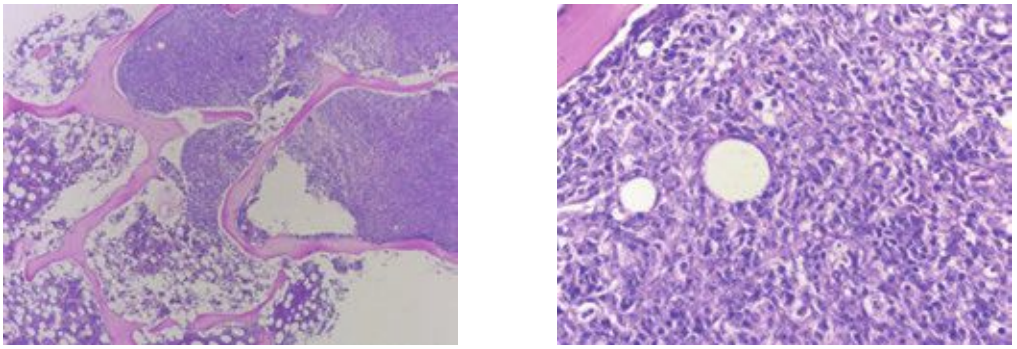


Рис. 3. **Клетки опухолевого субстрата не экспрессируют IgM. Иммуноферментный метод, ув. 200.**



а б

Рис. 4. **Трепанобиоптат КМ: часть костномозговых полостей диффузно выполнена крупными лимфоидными клетками с примесью гистиоцитов.**
Окраска гематоксилином и эозином, ув. 50 (а), ув. 400 (б).

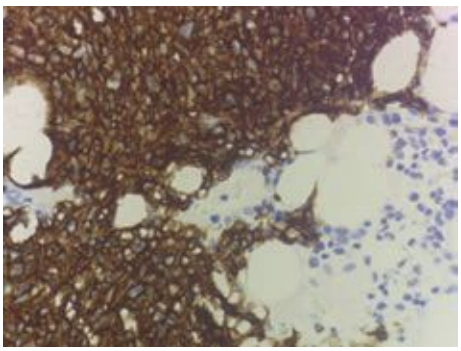


Рис. 5. **Трепанобиоптат КМ: экспрессия опухолевыми клетками CD20 (мономорфная мембранная реакция).**
Иммуноферментный метод, ув. 200.