

Прогноз первичных неходжкинских лимфом органа зрения

Е.Е. Гришина^{1,2}, И.В. Поддубная², Е.С. Гузенко¹, Э.Г. Гемдзян³

¹Офтальмологическая клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы;

²ГОУ ДПО РМАПО, Москва;

³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва

Контакты: Елена Сергеевна Гузенко labirint76@mail.ru

В последние годы большое внимание уделяется прогнозу экстранодальных неходжкинских лимфом (НХЛ). В настоящее время все существующие прогностические шкалы не характеризуют в полной мере прогноз первичных НХЛ глаза и его придаточного аппарата.

Цель данной работы: определить факторы прогноза для зрения и жизни больных первичными НХЛ органа зрения.

При ретроспективном и проспективном изучении особенностей течения заболевания у 94 больных первичными НХЛ органа зрения выявлены некоторые факторы, влияющие на его прогноз.

Ключевые слова: прогноз, неходжкинские лимфомы, глаз, орбита, конъюнктура, веки

Prognosis of primary non-Hodgkin's lymphomas of the organ of vision

Ye. Ye. Grishina^{1,2}, I. V. Poddubnaya², E. S. Guzenko¹, E. G. Gemdzhyan³

¹Clinical Eye Hospital, Moscow Healthcare Department;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

³Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

Much attention has been recently given to the prognosis of extranodal non-Hodgkin's lymphomas (NHL). All currently available prognostic scales fail to fully characterize the prognosis of primary NHL of the eye and its accessory apparatus.

The purpose of this study was to identify prognostic factors for vision and life in patients with primary NHL of the organ of vision.

Retrospective and prospective studies of the specific features of the disease in 94 patients with primary NHL of the organ of vision revealed some factors influencing its prognosis.

Key words: prognosis, non-Hodgkin's lymphomas, eye, eye socket, conjunctiva, eyelids

Актуальность

В последние годы в мировой литературе подчеркивается неуклонный рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ). При этом за последние 20 лет отмечено увеличение числа НХЛ более чем на 50% [1]. К примеру, в США заболеваемость всеми видами НХЛ выросла с 1973 по 1989 г. на 60%, и если в 1950 г. она составляла 5,9 на 100 000 населения, то в 1989 г. этот показатель вырос до 13,7 [2]. По некоторым данным, на долю экстранодальных НХЛ приходится от 24 до 40,7% [1, 3, 4]. В США, где прирост заболеваемости НХЛ самый высокий, ежегодно число экстранодальных НХЛ увеличивается на 3–6,9% по сравнению с увеличением нодальных проявлений болезни (1,7–2,5%), за последние 2 десятилетия поражение головного мозга увеличивается на 10% в год, а органа зрения — на 6% [5].

По данным И.В. Поддубной и Ю.Н. Балакиревой, экстранодальные варианты НХЛ составляют 24–48% от всех НХЛ, а НХЛ орбиты, глаза и его придаточного аппарата — 4,1–8% от всех экстранодальных лимфом [6–8]. При диссеминированных формах лимфом вовлечение в процесс тканей орбиты и конъюнктивы встречается редко — у 5,3% больных [9].

При кажущейся редкости данной патологии она представляет особый интерес для офтальмологов. Имеются сведения о преобладании НХЛ среди всех злокачественных опухолей орбиты [10]. Есть сообщения, что в Японии первичные НХЛ орбиты составляют около 12% от всех злокачественных опухолей орбиты [11]. Наряду с этим показана частота лимфом среди злокачественных опухолей орбиты в пределах 37,3–40% и даже 55% [12, 13].

В последние годы большое внимание уделяется витальному прогнозу для больных НХЛ.

Новая классификация ВОЗ 2008 г. — наиболее полное описание злокачественных лимфом, однако и в ней не учтены все особенности течения и прогноза экстранодальных НХЛ, в частности НХЛ органа зрения [14].

Большинство сообщений по исследованию критериев прогноза представляет собой описания многочисленных наблюдений всей гетерогенной группы НХЛ [6].

Попыткой определения прогноза НХЛ является Международный прогностический индекс (МПИ), который основан на 5 основных параметрах: возрасте больного, общем состоянии по шкале ECOG, уровне лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, числе экстра-

нодальных очагов поражения, стадии классификации по Ann Arbor [6, 15]. Позднее были созданы прогностические индексы для отдельных морфоиммунологических вариантов НХЛ (фолликулярной лимфомы, лимфомы зоны мантии). Однако все существующие прогностические шкалы не характеризуют в полной мере прогноз первичных НХЛ глаза и его придаточного аппарата. В связи с этим оправдан поиск особых факторов прогноза НХЛ органа зрения.

По мнению некоторых авторов, прогноз заболевания определяет именно морфоиммунологический вариант лимфомы при поражении органа зрения [16, 17]. На основании ретроспективного анализа 112 случаев лимфом придаточного аппарата глаза S.E. Coupland et al. высказали мнение, что прогноз заболевания зависит только от распространенности болезни к моменту появления глазных симптомов, т. е. от стадии заболевания по классификации Ann Arbor [18]. Наряду с этим существует мнение, что прогноз определяет локализация лимфомы при поражении органа зрения [19]. К примеру, поражение конъюнктивы имеет более благоприятный прогноз, а при лимфомах век — более плохой прогноз [20]. Напротив, Н.А. Khalil et al. считают, что именно конъюнктивальные лимфомы чаще подвержены генерализации [21]. Существует мнение, что при внутриглазных лимфомах прогноз для жизни является неблагоприятным [22–25]. При лимфомах придаточного аппарата глаза различной локализации L.J. Medeiros et al. не нашли различий в склонности к диссеминации процесса [26]. На Международном конгрессе офтальмоонкологов в 2009 г. было внесено предложение учитывать бинокулярность поражения как неблагоприятный прогностический фактор и предложена попытка классификации НХЛ органа зрения по системе TNM [27]. Однако, по нашему мнению, TNM-классификация не отражает сути гемобластоза, в том числе и НХЛ органа зрения.

Таким образом, на основе анализа данных литературы можно сделать вывод о том, что в настоящее время отсутствует единое мнение относительно прогноза НХЛ органа зрения, и можно считать, что острота проблемы диктует необходимость расширения прогностического индекса, его уточнения для разных морфоиммунологических вариантов и клинических форм болезни.

Цель исследования: определить факторы прогноза для зрения и жизни больных при первичных НХЛ органа зрения.

Материалы и методы

Ретроспективно и проспективно изучены особенности течения заболевания 94 больных первичными лимфомами органа зрения (IE стадии). Диагноз первичной НХЛ органа зрения (IE стадии) установлен совместно при обследовании офтальмологом и онкогематологом. Морфологический вариант определен при

иммуногистохимическом или цитогенетическом исследовании. Возраст больных колебался от 21 до 91 года, медиана возраста — 52 года. Соотношение мужчин и женщин — 1:2. Определяется статистически значимое ($p = 0,05$) различие в структуре возраста для мужчин и женщин: медиана возраста для мужчин составляет 60 (29–75) лет, а для женщин — 52 (21–91) года. У мужчин с возрастом увеличивается частота заболеваемости и достигает максимума в возрастном диапазоне от 70 до 80 лет, а у женщин пик заболеваемости приходится на 50–60 лет, а в возрасте 70–80 частота заболеваемости значительно снижается. Половозрастная структура пациентов представлена на рис. 1.

Разные отделы органа зрения поражаются с разной частотой: лимфомы конъюнктивы выявлены у 48 (52%) больных, лимфомы орбиты — у 35 (36%), поражение век — в 11 (12%) случаях.

Выявлено, что распределение лимфом по локализации у мужчин и женщин различно: у женщин отчетливо преобладает вовлечение конъюнктивы, а у мужчин — орбиты (рис. 2).

Внутриглазная злокачественная лимфома или первичная интраокулярная лимфома (ПИОЛ) встречается крайне редко [28, 29]. По мнению J. Connor, среди всех лимфом на внутриглазную локализацию приходится менее 1% [23]. Чаще она возникает при системном поражении и сочетается с поражением центральной нервной системы [22, 30–32].

Мы наблюдали 5 пациентов с диагнозом ПИОЛ (2 мужчин, 3 женщины), в возрасте от 41 года до 60 лет, со сроком наблюдения от 1 года до 3 лет. На первых порах ПИОЛ проявлялась и ошибочно диагностировалась как «гемофтальм», «витреит», «увеит неясной этиологии», не поддающийся лечению противовоспалительными и стероидными препаратами, это является так называемым «маскарадным синдромом».

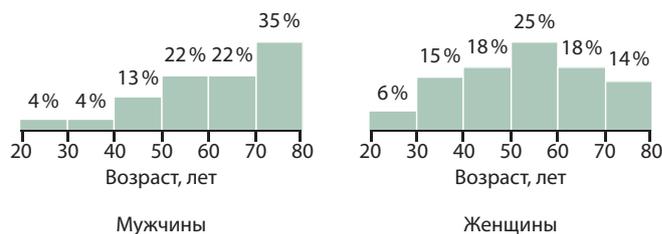


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

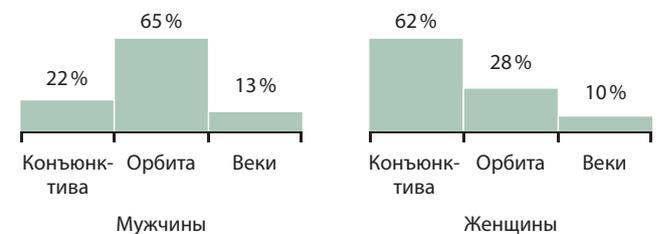


Рис. 2. Распределение лимфом по типу локализации

В силу сложности диагностики иммуноцитологически диагноз В-клеточной ПИОЛ был подтвержден у 2 пациентов, у 3 других пациентов диагноз установлен на основании исследования методом полимеразной цепной реакции, при котором определилась В-клеточная клональность перестройки тяжелых цепей иммуноглобулинов, на основании клинической картины и предшествующей иммуногистохимической верификации диагноза В-клеточной лимфомы головного мозга. В настоящее время эти пациенты продолжают получать специфическую терапию.

Принимая во внимание малый срок наблюдения и небольшую группу пациентов с данной формой лимфомы, делать какие-либо выводы о факторах прогноза ПИОЛ в настоящее время преждевременно. Учитывая вышесказанное, эта группа пациентов не была включена при статистической обработке данных группы пациентов с первичной НХЛ органа зрения (94 человека).

Среди различных морфоиммунологических вариантов злокачественных лимфом преобладали В-клеточные лимфомы маргинальной зоны — МАЛТ-типа, которые диагностированы у 69 (74%) человек. Другие морфоиммунологические варианты выявлены значительно реже: лимфомы из клеток зоны мантии — 10 (11%) человек, фолликулярные лимфомы — 9 (9%) человек, диффузная В-крупноклеточная лимфома — 4 (4%) человека, Т-клеточные лимфомы были представлены единичными наблюдениями — 2 (2%) человека. Частота различных вариантов НХЛ не зависела от пола.

Сроки наблюдения составили от 1 года до 26 лет, при этом 48% больных наблюдались более 5 лет.

Результаты исследования

Для статистической обработки данных использовали описательную статистику, частотный и событийный анализы (метод Каплана—Майера). За период наблюдения от 1 года до 26 лет (медиана наблюдения 6 лет) из 94 пациентов с первичными лимфомами органа зрения у 25 (27%) человек после лечения возникли рецидивы заболевания в сроки от 6 мес до 10 лет (медиана 2 года).

В МПИ порог для возраста установлен равный 60 годам. Мы рассчитали общую безрецидивную выживаемость групп пациентов с лимфомами органа

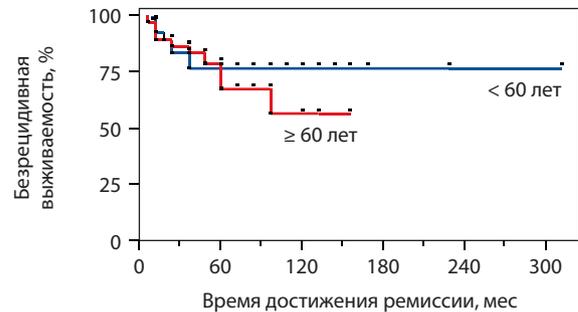


Рис. 3. Общая безрецидивная выживаемость пациентов с лимфомами органов зрения различной локализации младше и старше 60 лет

зрения различной локализации, разделенных данной пороговой величиной. Оказалось, что общая 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость для пациентов с лимфомой органа зрения различной локализации младше 60 лет равна $77 \pm 6\%$, для пациентов от 60 лет — $56 \pm 13\%$; эти данные вполне согласуются с характеристикой выживаемости, разделяемой по возрастному показателю, по МПИ. Следует подчеркнуть, что 80% всех рецидивов приходится на возрастную группу пациентов старше 50 лет (табл. 1). Частота рецидивов представлена на рис. 3.

Характер рецидивов, как показал анализ, различался: чаще всего (50%) рецидивы развивались как в органе зрения, так и вне его, т.е. при генерализации заболевания. Каждый 3-й рецидив (32%) — это генерализация заболевания без вовлечения органа зрения. И только каждый 5-й случай (18%) — это локальный рецидив в исходном опухолевом очаге органа зрения. Необходимо подчеркнуть, что в первые 3 года рецидив заболевания может сопровождаться метастатическим поражением второго глаза: отмечено у половины пациентов при исходном вовлечении орбиты и век и в трети случаев при лимфоме конъюнктивы. Различия в частоте появления рецидива при агрессивных и индолентных лимфомах не столь значительны. При индолентных НХЛ органа зрения они составили 23%, при агрессивных — 37% (табл. 2).

В целом, первичные НХЛ органа зрения обладают относительно благоприятным прогнозом. Частота рецидива и отдаленные результаты статистически значимо зависят от сочетания первичной локализации лимфомы органа зрения и ее морфоиммунологическо-

Таблица 1. Частота рецидивов по возрасту (абс. числа)

Вариант НХЛ	Конъюнктивa	Орбита	Веки	Всего
Возраст до 60 лет	8/35	5/15	1/6	14/56 (25%)
Возраст 60 лет и старше	4/13	4/20	3/5	11/38 (29%)
Всего	12/48 (25%)	9/35 (26%)	4/11 (36%)	25/94 (27%)

Таблица 2. Распределение случаев рецидивов по виду локализации и варианту лимфомы

Вариант НХЛ	Конъюнктив	Орбита	Веки	Всего
Индолентные: MALT + фолликулярные лимфомы	8/41	6/27	4/10	18/78 (23 %)
Агрессивные: ДВКЛ + лимфомы зоны мантии	4/7	3/8	0/1	6/16 (37 %)
<i>Всего</i>	12/48 (24 %)	9/35 (26 %)	4/11 (36 %)	

го варианта. По нашим данным, 7-летняя безрецидивная выживаемость при поражении конъюнктивы равна 83 %, при поражении орбиты — 70 %, при поражении века — 55 % (рис. 4–6).

Безрецидивная выживаемость при различных типах лимфом неодинакова. Нами произведен анализ в 3 группах: ДВКЛ (диффузная В-крупноклеточная лимфома) и лимфомы зоны мантии объединены в одну группу как агрессивные лимфомы; отдельно выделены MALTомы как наиболее часто встречающиеся при поражении органа зрения и имеющие особенное течение и проявления в органе зрения; 3-я группа — фолликулярные лимфомы. Рис. 7 иллюстрирует 7-летнюю безрецидивную выживаемость больных при MALTомах у 80 % больных, при агрессивных лимфомах — у 75 %, при фолликулярных лимфомах — у 55 %.

Анализ влияния бинокулярного поражения на прогноз НХЛ органа зрения осуществлен путем сравнения 3 групп больных. Первая группа — 16 больных с двусторонним синхронным поражением, 2-я группа — 67 больных с односторонними лимфомами и 3-я группа — 11 больных с метасинхронным двусторонним поражением (впоследствии развились контралатеральные лимфомы органа зрения). В группе больных с двусторонним синхронным поражением только в 1 (6 %) случае из 16 через 6 мес после окончания лечения возник местный рецидив. Генерализации опухолевого процесса не выявлено ни у одного больного.

В группе больных с односторонним поражением ($n = 67$) местный рецидив возник у 2 (3 %) больных, имеющих лимфому конъюнктивальной и орбитальной локализаций без признаков генерализации. Генерализация процесса с появлением экстраокулярных опухолей в периферических лимфатических узлах, мягких тканях различной локализации, слюнных железах и печени за указанный срок наблюдения развилась у 5 (7,5 %) больных. Ни у одного из них не было местного рецидива лимфомы.

Наибольший интерес представляет 3-я группа больных с метасинхронными двусторонними лимфомами придаточного аппарата глаза. Поражение второго глаза, что следует расценивать как гематогенное диссеминирование, возникло в сроки от 1 года до 10 лет (медиана — 3,5 года). У 3 больных (из 11) за указанный срок наблюдения наряду с поражением второго глаза

появились экстраокулярные очаги в периферических лимфатических узлах, печени и костном мозге. Статистически значимого различия в вероятности появления экстраокулярных очагов в группах больных с двусторонним синхронным поражением, метасинхронным по-

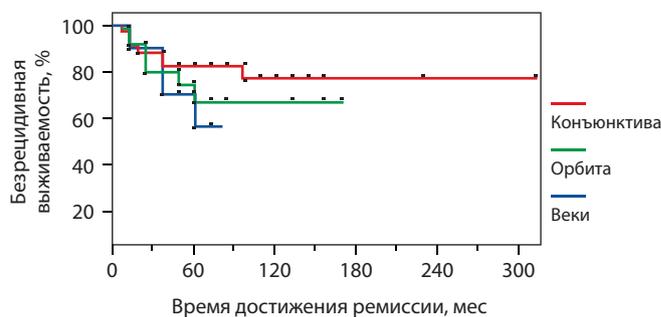


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость пациентов с первичными лимфомами органа зрения различной локализации



Рис. 5. Рецидив MALT-лимфомы



Рис. 6. Рецидив лимфомы в парном органе с поражением орбиты и конъюнктивы

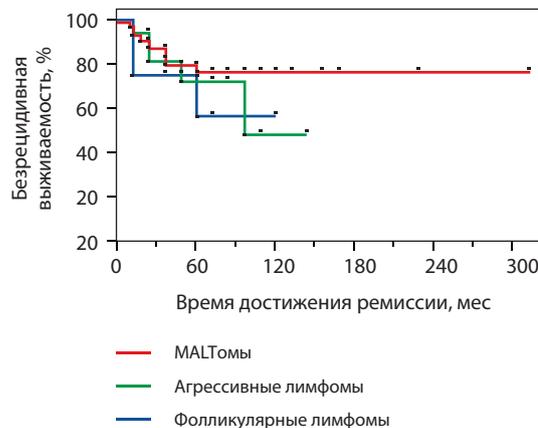


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость при различных типах лимфом органа зрения

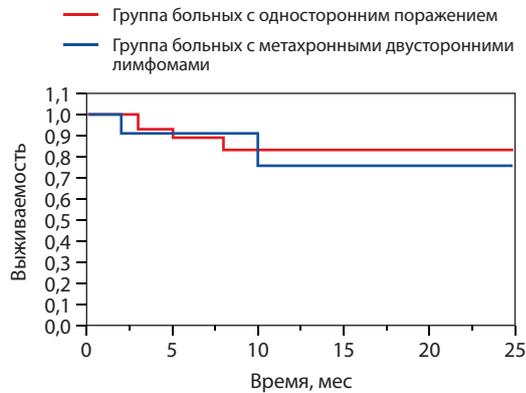


Рис. 8. Анализ развития экстраокулярных метастазов первичных лимфом органа зрения

ражением и с односторонним поражением не выявлено (рис. 8). За общий период наблюдения от 1 года до 26 лет (при медиане наблюдения 6 лет) умерло всего 11 больных. Необходимо подчеркнуть, что от основного заболевания умерла только 1 пациентка из 94 (1,1%) — при развитии генерализованного рецидива МАЛТомы через 5 лет после успешного лечения первичного одностороннего поражения века. Остальные 10 человек умерли от причин, не связанных с основным заболеванием. За 5-летний период общая выживаемость составила 98,9%. У 1 (1,1%) пациентки про-

изошло снижение зрения до светопроекции при быстром развитии первичной МАЛТомы в орбите.

Выводы

1. Возраст пациента старше 50 лет является неблагоприятным прогностическим фактором НХЛ органа зрения.
2. На прогноз первичных НХЛ органа зрения влияет сочетание локализации поражения и морфоиммунологического варианта опухоли.
3. Наибольший риск возникновения рецидива заболевания — у пациентов в возрасте старше 50 лет при фолликулярной лимфоме с поражением века (вероятность развития рецидива выше в 1,5 раза).
4. При возникновении рецидива опухоли в исходном очаге поражения велика вероятность наличия у такого пациента генерализованного рецидива болезни.
5. Витальный прогноз для больных НХЛ органа зрения зависит от характера течения болезни.
6. Билатеральность поражения при первичных индолентных НХЛ органа зрения не является неблагоприятным прогностическим признаком.
7. Первичные НХЛ органа зрения обладают относительно благоприятным прогнозом для функций самого органа зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичева Л.Г. Значение прогностических факторов при лечении больных фиброзной крупноклеточной В-клеточной лимфомой антрациклинсодержащими режимами химиотерапии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998. С. 232–45.
3. Москаленко О.А., Османов Д.Ш., Пробатова Н.А. и соавт. Первичные МАЛТ-лимфомы желудка у больных пожилого возраста. Современная онкология 2000;4:146–51.
4. Sutcliffe S.B., Gospodarowicz M.K. Haematological oncology. Cambridge: Cambridge University Press, 1992. Pp. 189–222.
5. Поддубная И.В., Демина Е.А. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом. Практическая онкология 2004;5(3):176–84.
6. Поддубная И.В., Балакирева Ю.Н. Клинико-морфологические особенности и факторы прогноза при первичных экстраокулярных неходжкинских лимфомах. Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004. С. 88–95.
7. McKelvie P.A. Ocular adnexal lymphomas: a review. Adv Anat Pathol 2010 Jul;17(4):251–61.
8. Canellos G.P., Lister T.A., Sklar J.L. General aspects of extranodal lymphoma. In: The Lymphomas. W.B. Saunders Company, 1997. Pp. 450–478.
9. Bairey O., Kremer I., Rakowsky E. et al. Orbital and adnexal involvement in systemic non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1994;73(9):2395–423.
10. McLean I.W., Burnier M.N., Zimmerman L.E., Jarobiec F.A. Tumor of orbit. In: Rosai J., Sobin L.H. (eds). Atlas of tumor pathology: tumors of the eye and adnexa, ser 3, fasc 12 Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993. Pp. 233–98.
11. Shikishima K., Kawai K., Kitahara K. Pathological evaluation of orbital tumours in Japan: analysis of a large case series and 1379 cases reported in the Japanese literature. Clin Experiment Ophthalmol 2006 Apr;34(3):239–44.
12. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. С. 66–70, 159–186, 190–191, 192–198; Болезни орбиты. М.: Медицина, 1993. С. 60–66.
13. Margo C.E., Mulla Z.D. Malignant tumors of the orbit. Analysis of the Florida Cancer Registry. Ophthalmology 1998 Jan;105(1):185–90.
14. Jaffe E.S. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;523–31.
15. Поддубная И.В. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах. Онкогематология. Современные аспекты. М., 2005. С. 25–26.
16. Nakata M., Matsuno Y., Katsumata N. et al. Histology according to the Revised European-American Lymphoma classification significantly predicts the prognosis of ocular adnexal lymphoma. Leuk-Lymphoma 1999;32(5–6):533–43.
17. Cahill M., Barnes C., Moriarty P. et al. Ocular adnexal lymphoma — comparison of MALT lymphoma with other histological types. Br J Ophthalmol 1999;83:742–7.
18. Coupland S., Krause L., Delecluse H. et al. Lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. Ophthalmology 1998;105(8):1430–41.
19. Knowles D.M., Jacobiec F.A., McNally L., Burke J.S. Lymphoid hyperplasia and

- malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa (orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol* 1990; 21(9):959–73.
20. Meunier J., Lumbroso-Le Rouic L., Dendale R. et al. Conjunctival low-grade non-Hodgkin's lymphoma: a large single-center study of initial characteristics, natural history and prognostic factors. *Leuc Lymphoma* 2006 Jul;47(7):1295–305.
21. Khalil H.A., de Keizer R.J., Kluin P.M. et al. Clinical course and pathologic features of conjunctival non-Hodgkin's lymphoma. A report of six cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228(3):246–51.
22. Roos D.E., O'Brien P.C., Crompton J.L. Ocular involvement in primary central nervous system lymphoma: an increasing clinical problem? *Australas Radiol* 1993;37(4):372–4.
23. Connors J.M. Problem in lymphoma management: special sites of presentation. *Oncology* 1998;12(2):185–95.
24. Cher L. Primary CNS Lymphoma. *Cancer Forum* 1998;22(2):138–40.
25. Jensen O.A., Johansen S., Kiss K. Intraocular T-cell lymphoma mimicking a ring melanoma. First manifestation of systemic disease. Report of a case and survey of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;232(3):148–52.
26. Medeiros L.J., Harmon D.C., Linggood R.M., Harris N.L. Immunohistologic features predict clinical behavior of orbital and conjunctival lymphoid infiltrates. *Blood* 1989;74:2121–9.
27. Coupland S.E., White V.A., Rootman J., Damato B., Finger P.T. A TNM-based clinical staging system of ocular adnexal lymphomas. *ISOO Meeting* 2009. P. 338.
28. Бровкина А.Ф., Сорокина М.Н., Каплина А.В. Внутриглазные злокачественные лимфомы. *Вестник офтальмологии* 1990;6:48–53.
29. Бровкина А.Ф., Гришина Е.Е. Внутриглазные неходжкинские лимфомы. *Русский медицинский журнал* 2000;1(3):82–3.
30. Filipec M., Karel I., Michalickova M. Malignant intraocular lymphoma. *Cesk Oftalmol* 1993;49(2):72–5.
31. Wender A., Adar A., Maor E., Yassur Y. Primary B-cell lymphoma of the eyes and brain in a 3-year old boy. *Arch Ophthalmol* 1994;112(4):450–1.
32. Yoshizawa T., Makiyama Y., Nakazato K. et al. Primary ocular and central nervous system malignant lymphoma first manifested. *Intern Med* 1994;33(2):92–6.