

Первичные экстранодальные неходжкинские лимфомы у детей

Т.Т. Валиев¹, О.В. Морозова¹, И.Н. Серебрякова³, А.М. Ковригина²,
Е.Н. Шолохова³, А.В. Попа¹, Н.Н. Тулицын³, Г.Л. Менткевич¹

Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas in children

T.T. Valiev¹, O.V. Morozova¹, I.N. Serebryakova³, A.M. Kovrigina², E.N. Sholokhova³, A.V. Popa¹, N.N. Tupitsyn³, G.L. Mentkevich¹

SUMMARY

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) with primary extranodal localization are a heterogeneous group of lymphoid tumours with different morphological, immunological, clinical, and outcome features. This group of tumours is well characterized in adults, in contrast to paediatric population, where it is presented as a rare case report publications. In this article paediatric primary extranodal NHL are characterized. Special attention is paid to clinical features and results of treatment by modern therapeutic protocols.

Keywords: primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas, diagnosis, treatment, children.

¹ Paediatric Oncology and Haematology Research Institute of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

² Hematological Research Center Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

³ Clinical Oncology Research Institute of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: timurvaliev@mail.ru

Принято в печать: 12 декабря 2011 г.

РЕФЕРАТ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) с первичной экстранодальной локализацией представляют собой гетерогенную группу опухолей лимфоидной природы, различных по иммуноморфологическим признакам, клиническому течению и прогнозу. Данная патология достаточно хорошо охарактеризована у взрослых пациентов, тогда как описание случаев первичных экстранодальных НХЛ у детей представлено в литературе в виде единичных наблюдений. В настоящей статье приводится характеристика первичных экстранодальных НХЛ детского возраста. Большое внимание уделено клиническим проявлениям и результатам лечения по современным программам полихимиотерапии.

Ключевые слова:

первичные экстранодальные неходжкинские лимфомы, диагностика, лечение, дети.

ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) в детском возрасте составляют до 12 % всех случаев злокачественных опухолей [1, 2]. НХЛ преимущественно представлены лимфобластными лимфомами из клеток-предшественниц, лимфомой Беркитта (ЛБ), диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), анапластической крупноклеточной лимфомой (АККЛ), характер клинического течения которых чрезвычайно агрессивный с быстрой диссеминацией, вовлечением костного мозга и ЦНС [3]. Как правило, НХЛ первично поражают лимфоузлы (нодальные лимфомы), но описана значительно меньшая группа НХЛ с первичной локализацией вне лимфоузлов — экстранодальные лимфомы (ЭЛ). В ряде случаев ЭЛ берут свое начало из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой ЖКТ, бронхов, мочевых путей, в то время как происхождение ЭЛ с первичной локализацией в органах, где лимфоидная ткань в

норме отсутствует (ЦНС, яички), до конца не изучено [4]. У взрослых ЭЛ локализуются в желудке, кишечнике, коже, ЦНС, щитовидной железе, гонадах и др. [5, 6]. По своей иммуноморфологической природе среди ЭЛ преобладает ДВККЛ, результаты терапии которой зависят от локализации [7]. Литературные данные, касающиеся ЭЛ у детей, немногочисленные и представлены в виде описания отдельных наблюдений. Так, отмечено первичное поражение щитовидной железы, слюнных желез, желудка, кишечника, кожи при НХЛ у детей, в ряде случаев лимфопролиферативный процесс развивался на фоне ВИЧ-инфекции [8–10]. Небольшой разрозненный литературный материал об ЭЛ детского возраста диктует необходимость проведения исследований в этом направлении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проанализировано 315 первичных случаев НХЛ у детей, среди

¹ НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

² ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

³ НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Таблица 1. Распределение пациентов с первичными экстранодальными лимфомами по стадиям

Стадия	ЛБ (n = 19)		АККЛ (n = 12)		В-ЛбЛ (n = 11)		ДВККЛ (n = 3)*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	0	0	0	0	0	0	0	0
II	7	37	1	8	5	45	2	—
III	10	52	8	67	6	55	1	—
IV	2	1	3	25	0	0	0	0

* Статистическая обработка данных о 3 больных ДВККЛ не проводилась в связи с малым числом наблюдений.

которых первично экстранодальная локализация отмечена у 45 (14 %) пациентов. К первичным ЭЛ были отнесены случаи поражения любого органа(ов) без вовлечения костного мозга и лимфоузлов (исключая регионарные). При инструментальной оценке размера опухоли более 75 % составлял объем экстранодального очага по отношению к увеличенным регионарным лимфоузлам. Данные критерии ЭЛ соответствуют международным [11, 12].

Диагноз во всех случаях основывался на результатах иммуноморфологического исследования опухолевой ткани. Иммуногистохимическое исследование на криостатных срезах для определения варианта НХЛ согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2008) включало следующие маркеры: CD45, HLA-DR, EMA, ALK, CD3, CD4, CD8, CD5, CD2, CD7, CD1a, CD45RO, CD10, TdT, CD34, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD68, CD163, CD30, CD56, CD57, TIA-1, BCL-1, BCL-2, BCL-6; пролиферативную активность анализировали по маркеру Ki-67.

Для оценки распространенности опухоли использовали методы инструментальной визуализации: УЗИ, рентгенологическую КТ, МРТ, радиосцинтиграфию с ⁶⁷Ga и ^{99m}Tc.

Стадию заболевания устанавливали согласно классификации S. Mughy [13], группы риска — по системе стратификации, предложенной германской группой BFM [14].

Лечение больных проводилось по современным программам полихимиотерапии (ПХТ), рекомендованным группой BFM (В-NHL-BFM90/95, ALL IC-BFM2002). Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы SPSS19.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 46 больных с первичной ЭЛ, включенных в наше исследование, ЛБ была диагностирована у 19 (42 %) детей, АККЛ — у 12 (27 %), ДВККЛ — у 3 (7 %) и В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц (В-ЛбЛ) — у 11 (24 %). В одном случае был установлен диагноз экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы орбиты назального типа. Анализируя данные анамнеза, установили, что на постановку диагноза при ЭЛ требовалось гораздо больше времени, чем при других вариантах лимфом. Так, если при нодальных НХЛ предположение о лимфопролиферативном заболевании, подтвержденное данными цитологического исследования увеличенного лимфоузла, высказывалось через 3–4 дня после первого обращения к врачу, то при ЭЛ — через 8–9 дней. Следует отметить, что при ЭЛ на 36 % чаще привлекались для консультации другие специалисты: хирурги, фтизиопульмонологи, гастроэнтерологи, офтальмологи, дерматологи, оториноларингологи. Частота повторных биопсий в группе больных с первичными ЭЛ была на 32 % выше, чем при нодальных НХЛ. Следовательно, период установления диагноза при ЭЛ дольше, что, вероятно, и обусловило тот факт, что больных с I стадией в нашем исследовании не было (табл. 1).

Первичные ЭЛ в детском возрасте наиболее часто локализовались в костях (33 %), мягких тканях (22 %), кишечнике (18 %), реже — в коже, поджелудочной железе, гонадах, желудке, печени, щитовидной железе. У 12 (27 %) пациентов отмечено сочетанное поражение нескольких органов.

Первичная экстранодальная лимфома Беркитта

ЛБ была диагностирована у 42 % детей с преобладанием мальчиков (n = 15) над девочками (n = 4). Средний возраст составил 7,7 года (диапазон 3–14 лет). Цитологическое исследование пунктатов пораженных органов или мазков-отпечатков позволило выявить мономорфную популяцию лимфоидных клеток среднего размера с интенсивно-базофильной вакуолизированной цитоплазмой. Ядро содержало 2–3 нуклеолы. Часто встречались фигуры митоза и макрофаги (рис. 1).

Гистологически у всех детей был диагностирован классический тип ЛБ, для которого характерны полное стирание рисунка пораженной опухолью ткани, мономорфная пролиферация лимфоидных клеток. Обилие макрофагов создавало картину «звездного неба», а многочисленные фигуры митоза свидетельствовали о высокой пролиферативной активности.

При иммунологическом исследовании клетки опухоли характеризовались экспрессией CD10, CD19, CD20, CD22, IgM, в ряде случаев — BCL-6. Маркеры клеток-предшественниц (CD34 и TdT) не обнаруживались. В ядре четко выявлялся маркер Ki-67, активность которого составляла 90–100 %.

Клинические особенности больных первичной экстранодальной ЛБ приведены в табл. 2.

При подозрении на специфическое поражение костной ткани выполнялась радиосцинтиграфия с ^{99m}Tc. Накопление радиоизотопа достигало 187–342 %.

Поражение костей черепа при ЛБ у детей было представлено специфической инфильтрацией твердого

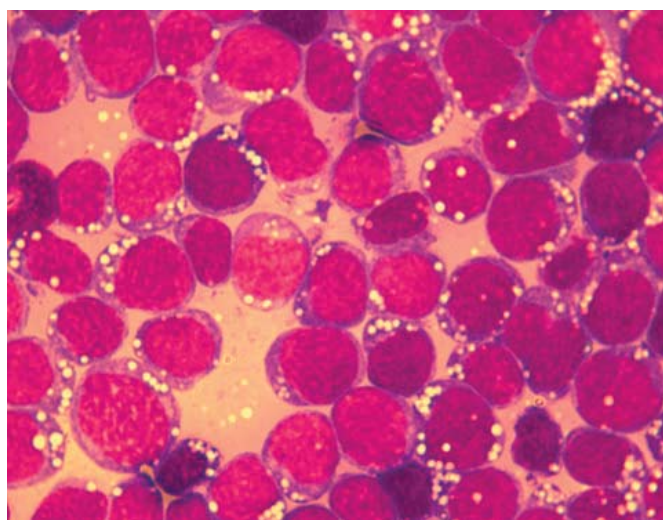


Рис. 1. Цитологическая картина первичной экстранодальной лимфомы Беркитта. Окраска по Романовскому—Гимзе, X 1000

Таблица 2. Локализация экстранодальных поражений у детей с лимфомой Беркитта

Локализация	Число больных (n = 19)	
	абс.	%
Кости черепа	2	10,5
Мягкие ткани	1	5,3
Кости скелета	2	10,5
Почки	2	10,5
Печень	1	5,3
Поджелудочная железа	2	10,5
Тонкая кишка	5	26,3
Толстая кишка	3	15,8
Яичники	1	5,3

нёба, пазух (верхнечелюстной, гайморовой и решетчатой), подвисочной и крылонёбной ямок, костей носа, орбиты, верхнечелюстной и основной кости, верхней и нижней челюстей.

Следует отметить, что у 4 (21 %) больных было сочетанное вовлечение в опухолевый процесс нескольких органов: в одном случае диагностировано сочетанное поражение мягких тканей и костей черепа, в другом — тонкой кишки и печени, у одного ребенка — яичников и нисходящей ободочной кишки, а в четвертом случае ЛБ локализовалась в костях черепа, скелета, обеих почках и поджелудочной железе.

На основании комплексного лабораторно-инструментального исследования II стадия ЛБ была диагностирована у 7 (37 %) больных, III — у 10 (52 %) и IV — у 2 (1 %). Стадия, наличие или отсутствие поражения ЦНС, активность лактатдегидрогеназы, полная/частичная резекция опухоли определяют прогностическую группу риска при ЛБ у детей. По группам риска больные были распределены следующим образом: 2-я группа риска — 4 (21 %) пациента, 3-я группа риска — 13 (68 %) и 4-я группа риска — 2 (1 %). Среди пациентов, включенных в исследование, не было случаев I стадии и I-й прогностической группы риска.

При проведении терапии по программе ВФМ бессобытийная выживаемость (БСВ) составила $89,78 \pm 6,87$ % (медиана наблюдения $124,5 \pm 9,4$ мес.). При сравнении показателей БСВ в группе больных ЛБ с нодальными поражениями статистически значимых различий получено не было.

Первичная экстранодальная анапластическая крупноклеточная лимфома

При АККЛ первичная экстранодальная локализация была диагностирована у 27 % пациентов. У мальчиков и девочек она встречалась с одинаковой частотой (6 мальчиков и 6 девочек), средний возраст больных 9,2 года (диапазон 4–14 лет).

Цитологически клетки АККЛ часто крупные, содержащие ядра неправильной формы (встречались подковообразные, многолопастные ядра, расположенные эксцентрично) с несколькими нуклеолами. Цитоплазма синяя или светлая, хотя в 3 случаях был отмечен эозинофильный характер цитоплазмы с зоной перинуклеарного просветления. Некоторые клетки напоминали клетки Березовского—Штернберга и Ходжкина (рис. 2).

При гистологическом исследовании пораженной ткани была характерна полная утрата нормальной архитектоники, тип опухолевого роста был диффузным, присутствовали очаги некрозов, фигуры митоза. В опухолевых клетках определялись крупные ядра овальной или полигональной формы с несколькими нуклеолами. Гистологически АККЛ была

Таблица 3. Локализация поражений у детей с первичной экстранодальной анапластической крупноклеточной лимфомой

Локализация	Число больных (n = 12)	
	абс.	%
Кожа	2	16,6
Мягкие ткани	5	41,7
Кости скелета	5	41,7

представлена тремя вариантами: мелкоклеточный у 8 (70 %) больных (преобладали одноядерные клетки небольшого размера с неправильными округлыми или полиморфными ядрами, конденсированным хроматином, но встречались и дискретно расположенные крупные клетки со светлым ядром и обильной цитоплазмой), лимфогистиоцитарный у 2 (15 %) пациентов (клетки имели обильную эозинофильную цитоплазму, ядро округлое, расположено эксцентрично, наряду с опухолевыми присутствовали в большом количестве реактивные клетки, среди которых отмечались клетки с морфологией плазмацитоидных гистиоцитов) и классический у 2 (15 %) больных (тип опухолевого роста диффузный, клетки крупные, разнообразные по форме: бобовидные, подковообразные, многолопастные; в части клеток присутствовало несколько неправильной формы ядер с тонкодисперсным хроматином и множественными ядрышками; цитоплазма светлая, выражена умеренно).

При иммунологическом анализе было выявлено, что на клетках опухоли определялись CD30, CD45. В 3 (25 %) случаях отмечена экспрессия Т-клеточных маркеров (CD3, CD5, CD7). ALK-позитивная АККЛ была диагностирована у 9 (75 %) больных, ALK-негативная — у 3 (25 %). В-клеточные маркеры (CD19, CD20), а также гистиоцитарные (CD68, CD163) на клетках опухоли не определялись. Пролиферативная активность, анализируемая по маркеру Ki-67, составляла 60–70 %.

Клинические проявления первичной экстранодальной АККЛ детского возраста приведены в табл. 3.

Поражение костей скелета было представлено специфическими инфильтратами в костной ткани голени, плеча, бедра, ребер. В случае вовлечения в опухолевый процесс костей черепа у 2 больных течение заболевания было чрезвычайно агрессивным с поражением ткани головного мозга.

Как правило, при экстранодальной АККЛ происходило одновременное опухолевое поражение нескольких областей: мягких тканей, костей, кожи и легких (2 случая); плевры, легких и мягких тканей (1 случай); ребер, поражение плевры и мягких тканей (2 случая). Изолированное поражение кожи было отмечено только в 2 случаях и был установлен диагноз первичной кожной АККЛ.

Следовательно, при экстранодальной локализации АККЛ наиболее часто происходит поражение мягких тканей и костей скелета с быстрым распространением на окружающие внутренние органы.

Среди больных, включенных в наше исследование, преобладали пациенты с III и IV стадиями — 8 (67 %) и 3 (25 %) детей соответственно. II стадия АККЛ была диагностирована у 1 (8 %) пациента. Стадия заболевания, полная или частичная резекция опухоли, а также поражение кожи, легких и костей определяют прогностическую группу риска при АККЛ. Средний риск был установлен в 9 (75 %) случаях, высокий — в 4 (33 %). Больных с I стадией и стандартной прогностической группой риска не было.

Терапия по программе NHL-BFM95 для АККЛ позволила получить БСВ у $65,12 \pm 13,67$ % больных (медиана наблюдения $154,13 \pm 12,05$ мес.) и общую

выживаемость у $87,24 \pm 14,71\%$ больных (медиана наблюдения $143,26 \pm 15,82$ мес.). Следует отметить, что по нашим и литературным данным, обнаружение Т-клеточных маркеров значительно ухудшает прогноз при АККЛ. БСВ в данной группе больных составляет около 45% [2]. В нашем исследовании в программу лечения была включена L-аспарагиназа в дозе $10\ 000$ ЕД/м² в/в капельно в течение 1 ч в 6-й день каждого блока у пациентов из группы среднего риска. У больных из группы высокого риска доза L-аспарагиназы составляла $25\ 000$ ЕД/м². Кроме того, в данной группе больных проводилась поддерживающая терапия винбластином 6 мг/м² в/в 1 раз в 3 нед. на протяжении полугода. Данная модификация терапии повысила БСВ до 75% (медиана наблюдения $78,09 \pm 9,15$ мес.).

Первичная экстранодальная В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественниц

В-Л6Л с первично экстранодальной локализацией отмечена у 11 (24%) пациентов, средний возраст которых составил 5,9 года. Мальчиков было 7 ($63,6\%$), девочек — 4 ($36,4\%$).

При цитологическом исследовании опухолевой ткани определялись бластные клетки лимфоидной природы, представленные мономорфной популяцией мелкого и среднего размера, с центрально или эксцентрично расположенными округлыми либо овальными ядрами, базофильной цитоплазмой и нежно-сетчатым хроматином ядра, в части клеток имелось 1–2 нуклеолы (рис. 3).

При гистологическом исследовании пораженного экстранодального органа отмечалась полная утрата нормальной тканевой структуры за счет диффузного роста мономорфной популяции лимфоидных опухолевых клеток среднего размера с крупными ядрами, в части которых визуализировались единичные нуклеолы. Иммунологический вариант заболевания определялся спектром экспрессируемых опухолевой клеткой антигенов. Так, при про-В-варианте клетки оказывались CD19-позитивными и негативными по CD10 и Ig; при пре-пре-В-варианте — CD10+, CD19+, в подавляющем большинстве случаев отмечалась положительная реакция на цитоплазматические иммуноглобулины; при пре-В-варианте В-Л6Л — CD19+, CD10+, CD20+/-, CD22+/-, cIg+, реже мембранные иммуноглобулины.

Первичная экстранодальная локализация лимфомы была у 11 (24%) детей и характеризовалась в большинстве случаев ($55,5\%$) поражением костей и мягких тканей (табл. 4).

У 3 детей в опухолевый процесс было вовлечено две экстранодальные области: кости и мягкие ткани в 2 случаях, щитовидная железа и мягкие ткани в 1 случае.

По данным лабораторно-инструментальных исследований в 5 (45%) случаях была установлена II стадия заболевания и в 6 (55%) — III стадия. Группе стандартного риска не соответствовал ни один больной. Преобладали пациенты со средним (10 больных, 91%) и высоким (1 больной, 9%) риском.

Таблица 4. Локализация экстранодальных поражений у детей с В-лимфобластным лейкозом/лимфомой из предшественников В-клеток

Локализация экстранодального поражения	Число больных (n = 11)	
	абс.	%
Кости	5	45,4
Мягкие ткани	4	36,4
Кожа	1	9,1
Щитовидная железа	1	9,1

Дифференцированная программа терапии, учитывающая прогностическую группу риска, позволила получить БСВ у $80,85 \pm 12,37\%$ больных (медиана наблюдения $161,98 \pm 13,01$ мес.), что не отличается от аналогичного показателя в группе пациентов с нодальными НХЛ.

Первичная экстранодальная диффузная В-крупноклеточная лимфома

По литературным данным, ДВККЛ — самая частая ЭЛ у взрослых, тогда как в нашей работе она была диагностирована только у 3 больных, что составило $6,7\%$ от общего числа ЭЛ детского возраста.

Цитологическая картина опухоли оказалась разнообразной, в препаратах преобладали многочисленные лимфоидные клетки с мелкодисперсной структурой хроматина, ядром различной формы (правильной округлой, овальной или многодольчатой), несколькими нуклеолами. Цитоплазма опухолевых клеток была базофильной, выражена умеренно, в ряде случаев с вакуолизацией (рис. 4). Иногда в препаратах встречались клетки, напоминающие клетки Ходжкина с крупными ядрышками.

При гистологическом исследовании пораженной ткани обращали на себя внимание диффузный рост лимфоидной опухоли, утрата нормальной гистоархитектоники. Встречались митозы и многочисленные макрофаги. Иммуногистохимически опухолевые клетки были CD19+, CD20+, CD10-/+ , CD79a+, BCL-2-/+ , IgM-; Ki-67 составлял $60-80\%$.

В первом случае первичная экстранодальная ДВККЛ была представлена диссеминированным поражением костей скелета (III стадия, 3-я группа риска) у пациентки 14 лет. Было начато лечение по программе В-NHL-BFM95, но после первого блока АА (дексаметазон, метотрексат, цитарабин, этопозид и ифосфамид) отмечены длительная элиминация метотрексата (полное выведение препарата было достигнуто на 132-м часе), мукозит IV степени. На 6-й день после окончания блока АА развился миелотоксический агранулоцитоз и присоединилась двусторонняя нижнедолевая пневмония. Осложнения терапии были купированы, лечение продолжено по программе со снижением дозы метотрексата с 5000 до 1000 мг/м² и включением в блок В ритуксимаба. Несмотря на снижение интенсивности лечения, в послекурсовой период развились миелотоксический агранулоцитоз, анемический синдром, тромбоцитопения, что потребовало проведения заместительной терапии эритроцитарной массой и тромбоконцентратом. Длительность миелотоксического агранулоцитоза составила 12 дней. Во время аплазии кроветворения вновь развилась двусторонняя пневмония и клиническая картина септического шока (гектическая лихорадка, тахикардия и артериальная гипотензия). Антибактериальная терапия тиаменом, линезолидом, противогрибковая терапия вориконазолом и заместительная терапия позволили купировать данные осложнения. Учитывая развитие крайне тяжелых осложнений после ПХТ, дальнейшее лечение включало 4 курса ПХТ и было проведено по схеме СНОР (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин и преднизолон) с ритуксимабом. При контрольном обследовании по данным МРТ отмечена выраженная положительная динамика в виде значительной регрессии очагов костной деструкции. Было решено провести поддерживающее лечение ритуксимабом в дозе 375 мг/м²/мес. в течение полугода. К моменту окончания поддерживающего лечения по данным МРТ отмечено дальнейшее уменьшение очагов костной деструкции. За пациенткой ведется динамическое наблюдение (32 мес.), в течение которого признаков прогрессии ДВККЛ не выявлено.

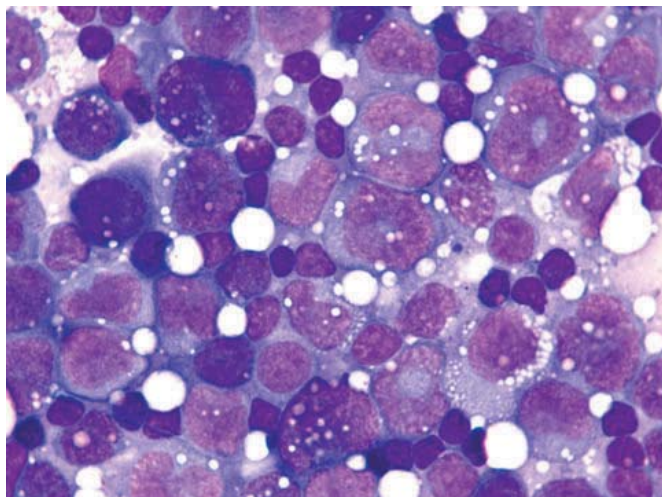


Рис. 2. Цитологическая картина первичной экстра nodальной анапластической крупноклеточной лимфомы. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$

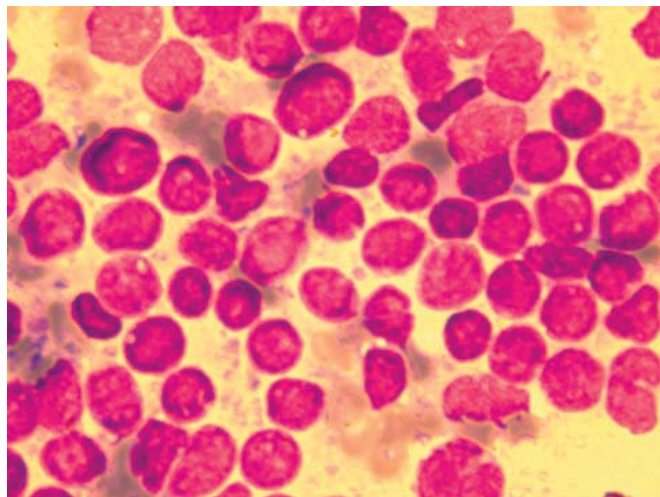


Рис. 3. Цитологическая картина первичной экстра nodальной В-лимфобластной лимфомы. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$

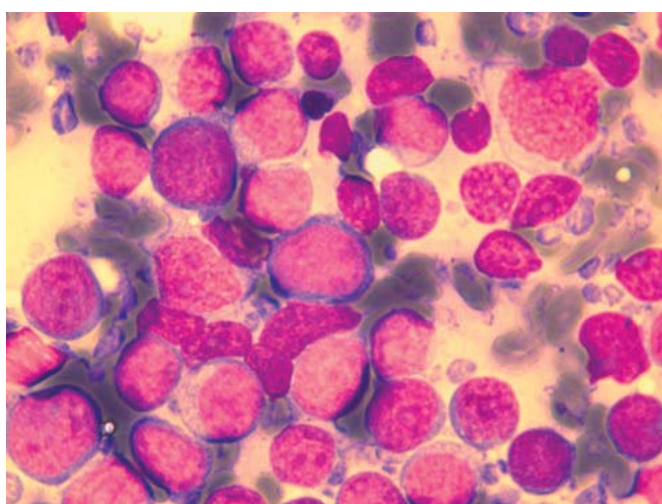


Рис. 4. Цитологическая картина первичной экстра nodальной ДВККЛ. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$

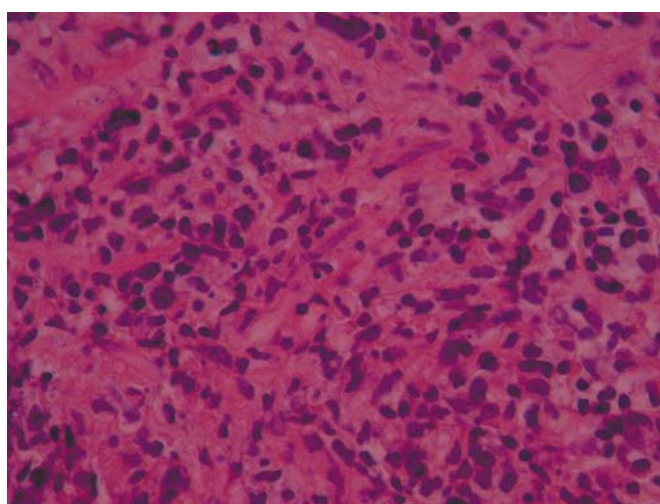


Рис. 5. Гистологическая картина экстра nodальной НК/Т-клеточной лимфомы назального типа. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

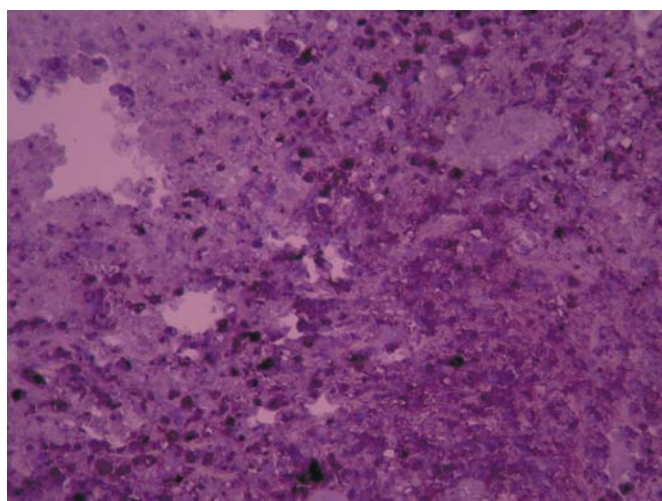


Рис. 6. Гибридизация PNA *in situ* (опухолевые клетки EBV+)

У второго пациента в возрасте 10 лет была диагностирована ДВККЛ желудка, II стадия, 3-я группа риска. Лечение по программе В-NHL-BFM95 с ритуксимабом привело к практически полной регрессии опухоли, но при проведении контрольной фиброэзофагогастродуоденоскопии было обнаружено язвенно-инфильтративное изменение слизистой оболочки

желудка до 2 см в диаметре. При биопсии язвенного дефекта и последующем гистологическом исследовании данных за НХЛ получено не было, что позволило констатировать полную ремиссию, которая продолжается в течение 7 мес.

В третьем случае ребенку 10 лет был установлен диагноз ДВККЛ правого яичка, II стадия, 3-я группа риска. Проведение 5 блоков ПХТ, предусмотренных программой В-NHL-BFM95, привело к полной ремиссии. Интересно отметить, что у взрослых больных первичные экстра nodальные ДВККЛ яичка малочувствительны к ПХТ по схеме СНОР и модифицированной программе NHL-BFM90, часто развиваются рецидивы с поражением ЦНС, в то время как в нашем случае была получена полная ремиссия заболевания, продолжающаяся уже более 123 мес., что позволяет говорить о выздоровлении пациента. Следует полагать, что возможность проведения терапии при ДВККЛ яичка в детском возрасте по протоколу В-NHL-BFM95, включающему высокие дозы метотрексата (5000 мг/м^2) и цитарабина (3000 мг/м^2), способствует улучшению результатов лечения.

Среди больных первичной ЭЛ, включенных в наше исследование, в 1 случае был диагностирован крайне редкий вариант НК-клеточной лимфомы — экстра nodальная НК/Т-клеточная лимфома орбиты назального типа. Пациент, 13 лет, обратился с жалобами на снижение зрения правого глаза и экзофтальм. По данным рентгенологической КТ в ретробульбарном пространстве правой орбиты определялась

мягкотканная опухоль, смещающая глазное яблоко кпереди и вниз. Опухоль занимала мышечную воронку и достигала отверстия зрительного нерва, верхней и нижней глазничных щелей без признаков распространения опухоли в полость черепа. При рентгенологическом и ультразвуковом исследовании признаков поражения органов средостения, брюшной полости, периферических лимфоузлов отмечено не было.

По данным радионуклидного исследования с ⁶⁷Ga отмечалось повышенное накопление радиофармпрепарата в верхнем и нижненаружном отделах правой орбиты.

При гистологической оценке новообразования орбиты обращало на себя внимание присутствие фиброзной соединительной ткани с ангиоматозом, разрастанием лимфоидных клеток мелкого и среднего размера с неправильными округлыми ядрами, тонкодисперсной структурой хроматина, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядрышки неразличимы. Видны фигуры митоза в умеренном количестве. В пределах небольшого кусочка ткани имеются морфологические признаки ангиоцентрического роста опухоли (рис. 5).

Обращают на себя внимание некрозы, ангиоцентрический характер роста лимфоидной опухоли. При иммуногистохимическом исследовании клетки опухолевого инфильтрата экспрессировали CD56, CD2+, TIA-1+. Методом гибридизации PNA (peptide nucleic acid) *in situ* был обнаружен маркер EBER (рис. 6). С другими антигенами реакция была отрицательной.

Таким образом, на основании клинических, иммуноморфологических и инструментальных методов исследования ребенку был установлен диагноз: экстранодальная НК/Т-лимфома правой орбиты, назальный тип, I стадия. Проведено лечение по протоколу ALL IC-BFM2002, после которого определяется остаточное образование правой орбиты объемом 1 см³. Размер данного образования не меняется в течение 92 мес., во время которых за пациентом проводится динамическое наблюдение, что позволяет говорить о продолжающейся ремиссии экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы назального типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в детском возрасте ЭЛ встречаются относительно редко и составляют 14 % от общего количества случаев НХЛ, что может быть обусловлено преобладанием у детей агрессивных и высокоагрессивных НХЛ, для которых характерна быстрая диссеминация и высокая пролиферативная активность. Данные особенности биологии НХЛ делают невозможным определение первичной локализации лимфомы на момент диагностики заболевания и объясняют высокую частоту поздних стадий и высоких прогностических групп риска при НХЛ у детей. Среди иммуноморфологических вариантов ЭЛ преобладает ЛБ, АККЛ, реже — В-Л6Л и ДВККЛ. Интересно отметить, что при Т-лимфобластной лимфоме из клеток-предшественниц в нашем исследовании не было ни одного случая первичного поражения экстранодального органа. Наиболее частая локализация первичных ЭЛ у детей — кости, мягкие ткани и кишечник, в отличие от взрослых больных, у которых в большинстве случаев отмечена первичная экстранодальная ДВККЛ желудка.

Результаты лечения первичных ЭЛ взрослых хуже, чем нодальных вариантов НХЛ [15]. Включение ритуксимаба в схему СНОР и проведение других антрациклинсодержащих курсов ПХТ не улучшают показателей выживаемости [7, 16]. В нашем исследовании мы не обнаружили различий в результатах терапии первичных экстранодальных и нодальных НХЛ, что может быть обусловлено проведением изначально интенсифицированной ПХТ, учитывающей иммуноморфологический вариант заболевания и прогностическую группу риска.

Разнообразные клинические проявления, поздняя диагностика заставляют обратить внимание врачей на данную гетерогенную группу лимфом и при подозрении на опухоли различной локализации включать в дифференциально-диагностический ряд первичные ЭЛ. Биопсию опухолевого образования следует выполнять в условиях специализированной клиники, чтобы направить материал на цитологическое, гистологическое, иммуногистохимическое и (по показаниям) цитогенетическое исследование. Для своевременного и правильного установления диагноза необходимо анализировать широкую панель дифференцировочных антигенов, провести полное инструментальное исследование с целью определить объем и распространенность опухолевого поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hochberg J., Waxman I.M., Kelly K.M. et al. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. Br. J. Haematol. 2009; 144(1): 24–40.
2. Somjee S.S., Mani S., Bufkin R. et al. Pediatric Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective analysis at the Children's Hospital of New Orleans. J. La State Med. Soc. 2005; 157(6): 325–8.
3. Валиев Т.Т., Шолохова Е.Н., Маякова С.А. и др. Клинико-морфоиммунологические особенности неходжкинских лимфом у детей. Иммунол. гемопоеза 2009; 2: 8–45.
4. Milosevic V., Bogdanovic A., Jankovic S. et al. Extranodal marginal zone non Hodgkin's lymphoma of the lung: a ten-year experience. Vojnosanit. Pregl. 2011; 68(2): 150–4.
5. Kuper-Hommel M.J., Janssen-Heijnen M.L., Vreugdenhil G. et al. Clinical and pathological features of testicular diffuse large B-cell lymphoma: a heterogeneous disease. Leuk. Lymphoma. Epub 2011 Sep 19.
6. Ghimire P., Wu G.Y., Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. World J. Gastroenterol. 2011; 17(6): 697–707.
7. Jang G., Yoon D.H., Kim S. et al. Addition of rituximab to the CHOP regimen has no benefit in patients with primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma. Korean J. Hematol. 2011; 46(2): 103–10.
8. Akata D., Akhan O., Akyuz C. et al. Involvement of the thyroid and the salivary glands in childhood non-Hodgkin's lymphomas at initial diagnosis. Eur. J. Radiol. 2002; 44(3): 228–31.
9. Frache S., Peter M., Laithier V. et al. Involvement of thyroid gland at non-Hodgkin lymphoma initial diagnosis: 2 pediatric cases. Arch. Pediatr. 2006; 13(1): 38–40. Epub 2005 Nov 3.
10. Rowsell E.H., Zekry N., Liwnicz B.H. et al. Primary anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma of the brain in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Arch. Pathol. Lab. Med. 2004; 128(3): 324–7.
11. Paes F.M., Kalkanis D.G., Sideras P.A. et al. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. Radiographics 2010; 30(1): 269–91.
12. Lee W.K., Duddalwar V.A., Rouse H.C. et al. Extranodal lymphoma in the thorax: cross-sectional imaging findings. Clin. Radiol. 2009; 64(5): 542–9.
13. Murphy S.B. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. Semin. Oncol. 1980; 7(3): 332–9.
14. Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas. Hematology 2007; 17: 285–96.
15. Chao M.P., Tang C., Pachynski R.K. et al. Extranodal dissemination of non-Hodgkin lymphoma requires CD47 and is inhibited by anti-CD47 antibody therapy. Blood 2011; 118(18): 4890–901.
16. Visco C., Medeiros L.J., Mesina O.M. et al. Non-Hodgkin's lymphoma affecting the testis: is it curable with doxorubicin-based therapy? Clin. Lymphoma 2001; 2(1): 40–6.