Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением яичка в детском возрасте

Т.Т. Валиев[1], А.М. Ковригина[2], И.Н. Серебрякова[3], А.С. Левашов[1], Е.В. Михайлова[1]

Childhood testicular diffuse large B-cell lymphoma

T.T. Valiev[1], A.M. Kovrigina[2], I.N. Serebryakova[3], A.S. Levashov[1]., and E.V. Mikhaylova[1]

ABSTRACT

Primary testicular non-Hodgkin lymphomas are a rare heterogeneous group of lymphoid tumors, therapy regimens for which are not well-etablished. In adults, testicular lymphomas (TL) are characterized by an aggressive clinical course, frequent relapses, CNS metastases, and a poor response to standard therapy. According to the literature, childhood TLs appear as case reports in a small number. This article describes testicular diffuse large B-cell TL in a 10-year old boy. Successful treatment and the role of intensive chemotherapy regimens are discussed in detail.

Keywords: testicular lymphoma, diagnosis, treatment, children.

[1] Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow

[2] Hematology Research Center, RF Ministry of Health, Moscow

[3] Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC, RAMS, Moscow

Контакты: timurvaliev@mail.ru

Принято в печать: 29 января 2013 г.

Р Е Ф Е Р А Т

Неходжкинские лимфомы с первичным поражением яичка представляют собой редкую гетерогенную группу лимфоидных опухолей, программы терапии которых до конца не разработаны. У взрослых лимфомы яичка характеризуются агрессивным течением, частым рецидивированием, метастазированием в ЦНС и плохим ответом на стандартную терапию. В детском возрасте они, по литературным данным, представлены в виде единичных наблюдений. В статье приводится описание диффузной В-крупноклеточной лимфомы яичка у 10-летнего больного. Подробно обсуждается успешно проведенное лечение и роль программной интенсивной химиотерапии.

Ключевые слова:
лимфома яичка, диагностика, лечение, дети.

ВВЕДЕНИЕ

Первичные лимфомы яичка составляют 7–9 % всех опухолей данной локализации. Среди неходжкинских лимфом (НХЛ) они встречаются в 1–2 % случаев [1]. Медиана возраста заболевших мужчин составляет 56–60 лет [2]. Чаще наблюдается поражение одного яичка, хотя описаны случаи и двустороннего поражения. Лимфомы яичка среди всех первичных экстранодальных НХЛ считаются одними из наиболее прогностически неблагоприятных и характеризуются частым рецидивированием, распространением в контралатеральное яичко, а также поражением ЦНС [2, 3]. У взрослых наиболее часто диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ). Встречается также лимфома из клеток зоны мантии, лимфома Беркитта (ЛБ). Описаны случаи NK/T-клеточной лимфомы с первичной локализацией в яичке [4–6]. Редкость лимфомы яичка объясняет отсутствие единого подхода к лечению, а имеющиеся в литературе данные весьма противоречивы. Результаты терапии по программе CHOP признаются неудовлетворительными. Частота полных ремиссий составляет около 77 %. Частота ранних и поздних рецидивов составляет 53 % [7]. Ряд исследователей предлагают проводить лечение с применением высоких доз метотрексата по схеме VEPA-M (винкристин, этопозид, преднизолон, адриамицин и метотрексат) с предварительной орхиэктомией и обязательной профилактикой поражения ЦНС [8]. Учитывая В-клеточный субстрат опухоли и экспрессию CD20 в программы терапии лимфом яичка включаются моноклональные анти-CD20 антитела (ритуксимаб). Однако такой подход существенно не улучшает результаты лечения [9, 10].

[1] НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва
[2] ФГБУ «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, Москва
[3] НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

В детском возрасте лимфомы яичка еще более редки, чем у взрослых. Современные представления о них в детской онкогематологии складываются из отдельных клинических наблюдений [11]. Описаны случаи ЛБ, ДВКЛ и фолликулярной лимфомы (ФЛ) с изолированным первичным поражением яичка [12, 13]. ФЛ яичка в детском возрасте имеет свои особенности, отличающие ее от взрослого варианта. Так, клинически ФЛ яичка диагностируется на ранних стадиях, морфологически преобладает IIIA цитологический тип, а иммуногистохимически отсутствует экспрессия BCL2 и определяется белок BCL6 [14, 15]. Результаты лечения зависят от иммуноморфологического варианта лимфомы яичка. Если при ФЛ яичка можно получить удовлетворительные результаты уже после проведения орхиэктомии, то при ЛБ и ДВКЛ требуются интенсифицированные программы многокомпонентной противоопухолевой терапии [12, 16].

В отечественной литературе нет описаний лимфомы яичка у детей, что еще раз свидетельствует о редкости данной патологии. Среди более 300 больных НХЛ, наблюдавшихся в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, лимфома яичка была диагностирована у одного ребенка.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Больной И. 10 лет, в марте 2001 г. отметил увеличение левого яичка, появление болезненности. По месту жительства был установлен диагноз орхиэпидидимита слева и проведена хирургическая ревизия левого яичка. В ходе ревизии выявлен плотный, увеличенный в размере придаток яичка с белесоватыми включениями до 0,3 см в диаметре, не распространявшимися за пределы капсулы. Выполнена биопсия, по результатам которой с уверенностью высказаться о характере заболевания оказалось невозможным (в препарате преобладали единичные крупные клетки на фоне мелких лимфоидных). Для уточнения диагноза ребенок был направлен в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

При поступлении (апрель 2001 г.) в НИИ ДОГ общее состояние больного было средней тяжести, предъявлял жалобы на увеличение левого яичка. При осмотре обращали на себя внимание увеличение левого яичка до 4 см, болезненность при пальпации. Правое яичко — без изменений. Периферические лимфоузлы, печень и селезенка не увеличены.

По данным УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и средостения увеличенных лимфоузлов, свободной жидкости, патологических объемных образований не выявлено. Правое яичко размерами 1,8 × 0,9 × 1,0 см, мелкозернистое, однородное, без очаговых изменений. В оболочках определялось незначительное количество жидкости (толщина слоя до 0,3 см). Левое яичко увеличено до 3,4 × 1,9 × 2,5 см, большую часть его занимало образование полициклической формы с бугристыми контурами, неоднородно пониженной эхогенности размерами 2,8 × 1,5 × 2,0 см. В области нижнего полюса яичка на протяжении 0,6 см и медиальных отделов на протяжении 0,4 см прослеживалась нормальная тестикулярная ткань. В оболочках определялась жидкость (толщина слоя до 0,8 см) (рис. 1).

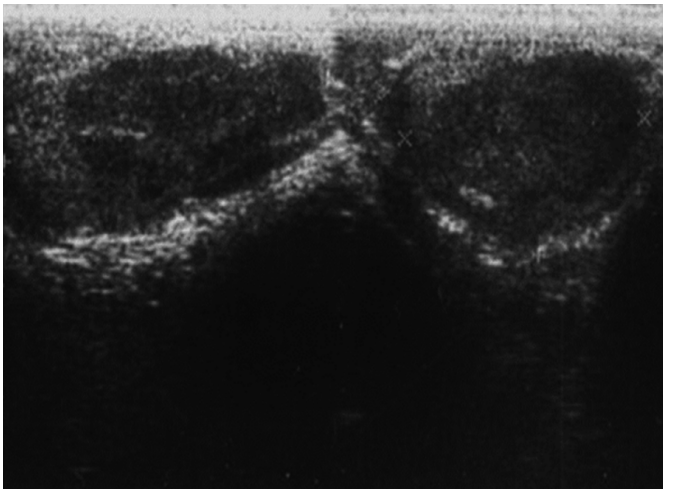

Рис. 1. Ультразвуковое исследование. Картина опухоли левого яичка больного И. Визуализируется образование полициклической формы с бугристыми контурами, неоднородно пониженной эхогенности размерами 2,8 × 1,5 × 2,0 см

При рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки патологических изменений в легких и увеличенных лимфоузлов в средостении не обнаружено. В общем анализе крови: лейкоциты — 6,5 × 10^9/л (палочкоядерные нейтрофилы — 1 %, сегментоядерные — 54 %, эозинофилы — 6 %, базофилы — 1 %, моноциты — 14 %, лимфоциты — 24 %), эритроциты — 4,1 × 10^{12}/л, гемоглобин — 103 г/л, СОЭ — 6 мм/ч. В биохимическом анализе крови активность лактатдегидрогеназы 303 МЕ/л, остальные показатели в пределах нормальных значений.

При цитологическом исследовании пунктата костного мозга (миелограмма) данных за его опухолевое поражение не получено.

При пересмотре гистологических препаратов определена выраженная Т-клеточная реакция. Опухолевые клетки представлены единичными крупными элементами с округлыми ядрами, в которых четко визуализировались 2–3 ядрышка. Некоторые крупные клетки были двуядерными с умеренно выраженной базофильной цитоплазмой. На основании полученных данных высказано предположение о лимфоме, для определения варианта которой необходимо было иммунологическое исследование опухолевых клеток.

Учитывая отсутствие других зон поражения и необходимость получения дополнительного материала для определения варианта лимфомы, было решено провести оперативный этап лечения в объеме орхофуникулэктомии слева.

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков левого яичка определялись лимфоидные клетки крупного и среднего размера, с округлыми ядрами и нежно-сетчатой структурой хроматина. В части ядер визуализировались 2–3 ядрышка. Базофильная цитоплазма опухолевых клеток выражена умеренно (рис. 2).

Гистологическая картина характеризовалась стиранием нормальной архитектоники ткани яичка за счет диффузной пролиферации лимфоидной опухоли. Опухолевые клетки среднего и крупного размера располагались в виде небольших скоплений. Отмечалась пролиферация сосудов типа посткапиллярных венул. Среди реактивного клеточного окружения преобладали мелкие лимфоидные

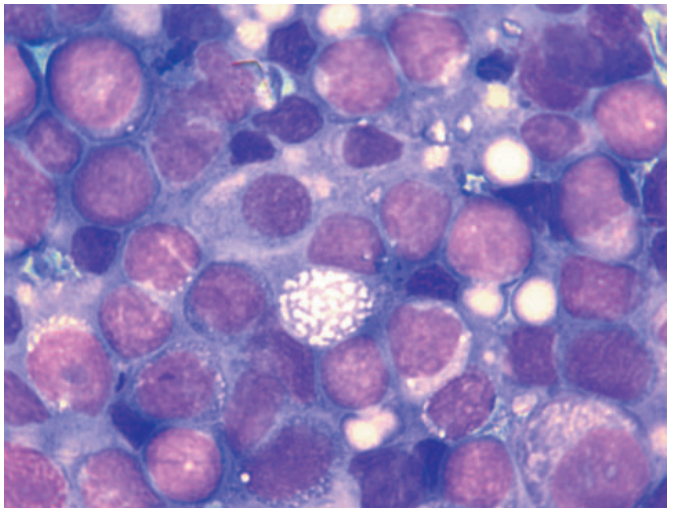

Рис. 2. Цитологический препарат (мазки-отпечатки опухолевой ткани левого яичка). Опухоль представлена крупными и средних размеров клетками лимфоидной природы, среди которых присутствуют мелкие зрелые лимфоидные элементы. Окраска по Романовскому—Гимзе, ×1000

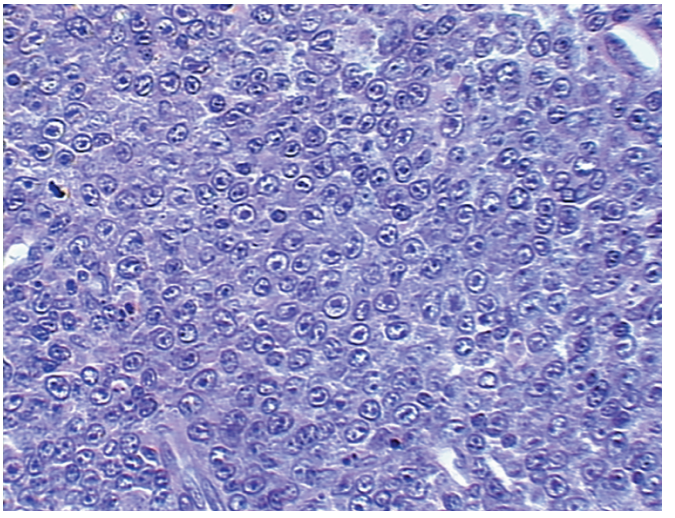

Рис. 3. Гистологический препарат. Диффузная В-крупноклеточная лимфома левого яичка. Опухоль представлена крупными лимфоидными клетками с округло-овальными ядрами, морфологией центробластов и значительным количеством опухолевых элементов с морфологией иммунобластов. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

клетки с округло-овальными ядрами, гистиоциты, плазматические клетки (рис. 3).

Иммуногистохимическое исследование позволило выявить экспрессию клетками опухоли антигенов CD20, BCL2, PAX5, CD79a и CD45. Опухолевые клетки не экспрессировали маркеры CD30, TdT, BCL6 и CD3.

По данным радионуклидного исследования с ^{67}Ga, проведенного после оперативного вмешательства, определялось небольшое накопление радиофармпрепарата в зоне послеоперационного рубца.

Таким образом, на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных был установлен клинический диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома (богатый Т-клетками/гистиоцитами вариант) левого яичка, I стадия, 1-я прогностическая группа риска (согласно критериям BFM). Состояние после радикального хирургического вмешательства — орхофуникулэктомии слева (май 2001 г.)

С мая по июнь 2001 г. ребенку была проведена полихимиотерапия по программе B-NHL-BFM95, 2 курса: блок А и блок В.

Программа лечения больного И. (по данным истории болезни)

Блок А (с 14.05.01 по 18.05.01 г.)

- Дексаметазон 10 мг/м^2 внутрь в 1—5-й день.
- Винкристин 1,5 мг/м^2 в/в в 1-й день.
- Вепезид 100 мг/м^2 в/в в 4—5-й день.
- Метотрексат 1000 мг/м^2 в/в в 1-й день.
- Лейковорин 15 мг/м^2 в/в через 42, 48 и 54 ч от начала введения метотрексата.
- Цитарабин 150 мг/м^2 в/в каждые 12 ч в 4—5-й день.
- Ифосфамид 800 мг/м^2 в/в в 1—5-й день.
- Эндолюмбально: метотрексат 12 мг, цитарабин 30 мг, преднизолон 10 мг в 1-й день.

Блок В (с 04.06.01 по 08.06.01 г.)

- Дексаметазон 10 мг/м^2 внутрь в 1—5-й день.
- Винкристин 1,5 мг/м^2 в/в в 1-й день.
- Доксорубицин 25 мг/м^2 в/в в 4—5-й день.
- Метотрексат 1000 мг/м^2 в/в в 1-й день.
- Лейковорин 15 мг/м^2 в/в через 42, 48 и 54 ч от начала введения метотрексата.
- Циклофосфамид 200 мг/м^2 в/в в 1—5-й день.
- Эндолюмбально: метотрексат 12 мг, цитарабин 30 мг, преднизолон 10 мг в 1-й день.

В связи с I стадией и радикальностью хирургического лечения доза метотрексата составила 1000 мг/м^2. В 1-й день каждого блока проводилась спинномозговая пункция с эндолюмбальным введением трех препаратов (метотрексат, цитарабин, преднизолон) в общепринятых дозах.

После окончания терапии, предусмотренной протоколом B-NHL-BFM95, ребенок находился под динамическим наблюдением (периодически выполнялось УЗИ, радиосцинтиграфия с ^{67}Ga). Очагов опухолевого роста обнаружено не было. С 2006 г. больной И. снят с учета; по данным на 01.01.13 г., первая полная ремиссия ДВКЛ с первичным поражением левого яичка сохраняется (срок наблюдения более 10 лет).

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДВКЛ яичка — редкое заболевание с плохим прогнозом у взрослых больных. При использовании программы типа CHOP 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 36 % [7]. Обязательным этапом лечения первичных НХЛ яичка является выполнение орхиэктомии и профилактика поражения ЦНС [17]. Значительного увеличения продолжительности жизни больных при включении в программы терапии ритуксимаба не получено, поскольку последний не проникает через гематоэнцефалический барьер. В литературе высказывается предположение о том, что высокоинтенсивная химиотерапия, включающая использование метотрексата в высоких дозах, возможно, улучшит результаты лечения лимфом с первичным поражением яичка [7].

Только после установления иммуноморфологического варианта лимфомы яичка, стадии и прогностической группы риска можно начинать противоопухолевую те-

рапию. Программы химиотерапии НХЛ у детей относятся к высокоинтенсивным, многокомпонентным и предполагают введение метотрексата в высоких дозах, что наряду с интратекальным его введением одновременно с преднизолоном и цитарабином обеспечивает дополнительную профилактику поражения ЦНС. В представленном клиническом наблюдении получена длительная полная ремиссия, граничащая с выздоровлением больного после радикальной орхофуникулэктомии и проведения риск-адаптированной терапии по программе B-NHL-BFM95 (два блока). Отсутствие в программе лечения больного И. ритуксимаба, на который возлагались надежды в терапии ДВКЛ яичка у взрослых больных, еще раз подтверждает положение о необходимости проведения базовой интенсивной химиотерапии для успешного лечения ДВКЛ яичка.

Таким образом, при сроке наблюдения в состоянии полной ремиссии в течение 10 лет можно говорить о выздоровлении больного с ДВКЛ яичка после орхофуникулэктомии и проведения лечения по протоколу B-NHL-BFM95. Дальнейшее описание редких клинических наблюдений НХЛ с первичным поражением яичка позволит более четко обозначить дифференциально-диагностические критерии и определить оптимальную тактику лечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Petrescu A., Dobrea C., Vasilica M. et al.* Primary malignant lymphoma of the testis. Rom. J. Morphol. Embryol. 2005; 46(2): 83–6.

2. *Kondo T., Wada H., Yata K. et al.* Seven patients with stage I and II primary testicular lymphoma. Rinsho Ketsueki. 2002; 43(6): 473–6.

3. *Darby S., Hancock B.W.* Localised non-Hodgkin lymphoma of the testis: the Sheffield Lymphoma Group experience. Int. J. Oncol. 2005; 26(4): 1093–9.

4. *Licci S., Morelli L., Covello R.* Primary mantle cell lymphoma of the testis. Ann. Hematol. 2011; 90(4): 483–4.

5. *Li D., Xie P., Mi C.* Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma shows an activated B-cell-like phenotype. Pathol. Res. Pract. 2010; 206(9): 611–5.

6. *Chan J.T., Tsang W.Y., Lau W.H. et al.* Aggressive T/NK cell lymphoma presenting as testicular tumour. Cancer 1996; 77: 1198–205.

7. *Тумян Г.С., Ковригина А.М., Тимофеева О.Л. и др.* Особенности клинического течения и прогноз больных неходжкинской лимфомой с первичной локализацией в яичке. Совр. онкол. 2006; 8(4): 22–6.

8. *Saha P.K., Sakai H., Nomata K. et al.* Malignant lymphoma of the testis presenting as primary testicular tumor. Hinyokika Kiyo 1991; 37(9): 1061–4.

9. *Feugier P., Virion J., Tilly H.* Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: influence of rituximab. Ann. Oncol. 2004; 15: 129–33.

10. *Asensio A.J., Besses C., Palacin A. et al.* Primary testicular lymphoma. A report of 3 cases. Med. Clin. (Barc.) 1994; 103(9): 339–41.

11. *Takeuchi Y., Sawada Y., Yabuki D. et al.* Testicular malignant lymphoma: a case report. Hinyokika Kiyo 2003; 49(11): 675–8.

12. *Heller K.N., Teruya-Feldstein J., La Quaglia M.P. et al.* Primary follicular lymphoma of the testis: excellent outcome following surgical resection without adjuvant chemotherapy. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2004; 26(2): 104–7.

13. *Koksal Y., Yalcin B., Uner A. et al.* Primary testicular Burkitt lymphoma in a child. Pediatr. Hematol. Oncol. 2005; 22(8): 705–9.

14. *Bacon C.M., Ye H., Diss T.C. et al.* Primary follicular lymphoma of the testis and epididymis in adults. Am. J. Surg. Pathol. 2007; 31(7): 1050–8.

15. *Finn L.S., Viswanatha D.S., Belasco J.B. et al.* Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. Cancer 1999; 85(7): 1626–35.

16. *Shahab N., Doll D.C.* Testicular lymphoma. Semin. Oncol. 1999; 26(3): 259–69.

17. *Bavai D.P., Roger A.J., Arino B.A. et al.* Primary testicular lymphoma. Report of two cases and bibliographic review. Arch. Esp. Urol. 2008; 61(4): 527–31.