

В-клеточная лимфома неклассифицируемая с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина

Г.Б. Сагоян, Л.Х. Андержанова, Ю.Ю. Дьяконова, Д.С. Абрамов,
А.П. Щербак, Н.В. Мякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Сагоян Гарик Барисович, врач – детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: sagoyan-garik@mail.ru

В-клеточная лимфома неклассифицируемая с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина (НВКЛ) – редкая агрессивная лимфома с неопределенным прогнозом, имеющая специфические морфологические и иммунофенотипические характеристики, свойственные как диффузной В-крупноклеточной лимфоме, так и лимфоме Ходжкина. В статье представлены сравнительные характеристики НВКЛ и различных вариантов крупноклеточных В-клеточных лимфом, а также описание клинического случая НВКЛ у ребенка 3 лет. Родители пациента дали согласие на использование информации о нем, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: В-клеточная лимфома неклассифицируемая, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, диагностика, лечение, дети

Сагоян Г.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 88–95.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-88-95

© 2019 by NMRC PHOI

B-cell lymphoma is unclassifiable, with signs intermediate between diffuse large-cell B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma

G.B. Sagoyan, L.Kh. Anderzhanova, Yu.Yu. Dyakonova, D.S. Abramov, A.P. Shcherbakov, N.V. Myakova

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Garik B. Sagoyan, MD, pediatric oncologist Department of clinical oncology, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia, 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: sagoyan-garik@mail.ru

B-cell lymphoma is unclassifiable, with signs intermediate between diffuse large-cell B-cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma (LH), is a rare aggressive lymphoma with an uncertain prognosis that has specific morphological and immunophenotypic characteristics characteristic of both diffuse B-large-cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma. In this article, the comparative characteristics of NIVCL and various variants of large cell B-cell lymphomas are presented, as well as a description of the clinical case of NVCL in a child of 3 years. Patient's parents agreed to use personal data and photos in research and publications.

Key words: B-cell lymphoma unclassifiable, diffuse large cell B-cell lymphoma, Hodgkin's lymphoma, diagnosis, treatment, children

Sagoyan G.B., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (1): 88–95.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-88-95

Современная классификация лимфоидных новообразований основана на клинических, морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических характеристиках [1]. В классификации опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей Всемирной организации здравоохранения 2016 года [1, 2] выделены две категории неклассифицируемых В-клеточных лимфом: первая – лимфома с промежуточным положением между В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ)

и лимфомой Ходжкина (ЛХ); вторая категория – В-клеточная лимфома неклассифицируемая с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Беркитта.

В данной статье представлен клинической случай неклассифицируемой В-клеточной лимфомы, занимающей промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина.

Описание клинического случая

Мальчик, 3 года, поступил в Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (далее – НМИЦ ДГОИ) в связи с выявленной интраабдоминальной лимфопрлиферацией.

Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, анемии, хронической гипоксии плода. Роды физиологические, на 39-й нед. Масса тела при рождении – 3142 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов.

За 2 мес. до госпитализации в НМИЦ ДГОИ у ребенка ежедневно отмечали подъемы температуры до 38,5 °С в дневные часы, купируемые с помощью антипиретической терапии; жалобы на умеренную болезненность в животе, в правой подвздошной области, бледность кожных покровов, слабость, снижение аппетита. Мальчик был осмотрен педиатром по месту жительства: при пальпации живота в околопупочной области определялось объемное образование. В общем анализе крови выявлено снижение концентрации гемоглобина (Hb) до 67 г/л. Клинически нарастала слабость, интоксикация. Ребенка госпитализировали в стационар по месту жительства. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП): выявлено увеличение селезенки до 7,5 × 4,3 см за счет округлых однородных образований пониженной эхогенности с четкими, ровными контурами. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОБП, КТ-картина соответствовала лимфопрлиферации с поражением селезенки, лимфатических узлов: перигастральных, перипанкреатических, всех брыжеечных, подвздошных, ворот селезенки и забрюшинного пространства.

С направляющим диагнозом «интраабдоминальная лимфопрлиферация» ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ для дообследования с целью верификации диагноза и выработки тактики лечения.

При поступлении состояние мальчика расценивалось как тяжелое; в клиническом статусе обращали на себя внимание общий интоксикационный синдром, фебрильная температура, слабость, анемический синдром, увеличение размеров живота. При пальпации живота в околопупочной области определялись образование размерами 2 × 3 см и мелкое образование в области нижнего полюса селезенки. Печень и селезенка выступали на 3 см из-под краев правой и левой реберных дуг соответственно.

Ребенку было проведено комплексное обследование. *Клинический анализ крови:* снижение Hb до 70 г/л; умеренный тромбоцитоз – 564 × 10⁹/л; лейкоцитоз – 18 тыс./мкл; СОЭ – 127 мм/ч. *Биохимический анализ крови:* значительное повышение С-реактивного белка – до 225 мг/л. По данным миелограммы,

бластные клетки – менее 5%; атипичных клеток не найдено. По результатам трепанобиопсии костного мозга, признаков опухолевого поражения не выявлено. Проведено цитологическое исследование ликвора: бластных клеток нет.

При УЗИ выявлены множественные лимфатические узлы: в парапанкреатическом пространстве, по ходу нижней полой вены и подвздошных сосудов, преимущественно слева, размером до 37 × 12 мм, неоднородной структуры, пониженной эхогенности, в некоторых из них усилен кровоток; по ходу селезеночных сосудов (уходя в ворота селезенки) и левой почечной ножки – различной формы, пониженной эхогенности, неоднородные, размером до 21 × 17 мм, мезентериальные, различной формы, пониженной эхогенности, неоднородные, размером до 30 × 17 мм.

При МСКТ органов грудной клетки (ОГК), ОБП и малого таза выявлены увеличенные лимфатические узлы: подключичные слева, в заднем средостении, ретрокурально, в брюшной полости. В забрюшинном пространстве, парааортально до уровня бифуркации общих подвздошных артерий – массивные конгломераты увеличенных лимфатических узлов, общий максимальный размер – до 83 × 38 × 149 мм, объем – 244 см³. На уровне бифуркации брюшной аорты отмечено распространение конгломерата за толщу левой поясничной мышцы с выраженной ее инфильтрацией. Многочисленные очаги в селезенке размером до 20 мм с тенденцией к слиянию (рисунок 1).

По данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ), определялись множественные гиперметаболические очаги в лимфатических узлах и их конгломератах, особенно в надключичных слева (SUV_{max} = 5,6),

Рисунок 1

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с контрастным усилением: определяются массивные конгломераты увеличенных лимфатических узлов, объем – 244 см³



ретрокуральных ($SUV_{max} = 4,8$), ворот селезенки ($SUV_{max} = 8,5$), забрюшинного пространства с распространением под поясничную мышцу слева ($SUV_{max} = 13,4$), малого таза по ходу подвздошных сосудов слева ($SUV_{max} = 9,0$) и очаговое накопление в селезенке ($SUV_{max} = 4,8$) (рисунок 2).

После проведения необходимого объема диагностических процедур выполнена биопсия подвздошных лимфатических узлов. По данным гистологического исследования, отмечена субтотальная стертая архитектура за счет интерстициального и трабекулярного фиброза, большого количества гистиоцитов, эозинофилов, крупноклеточного перисинусоидального перифолликулярного опухолевого инфильтрата из полиморфных крупных клеток, напоминающих клетки Ходжкина и единичными элементами – клетки Рид-Штернберга; имелись крупные элементы с цитологическими признаками иммунобластов и центробластов.

Проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ): клетки инфильтрата представлены CD30/CD79a/CD15/Fascin/EBER/EBV и фокально – CD20-позитивными опухолевыми клетками, на которых отсутствовала экспрессия ALK, Tia, Perf, CrB. Клетки реактивного окружения были представлены большим количеством CD3/CD4-позитивных Т-лимфоцитов с примесью CD3/CD8 Т-клеток и большого количества CD68-позитивных гистиоцитов.

Цитогенетическое исследование биоптата опухоли: при стандартном кариотипировании обнаружен клон с комплексными хромосомными перестройками; при исследовании методом FISH делеция 17p (z53) не обнаружена.

Рисунок 2

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография: А – определяются гиперметаболические очаги в надключичных лимфатических узлах слева; Б – очаговое накопление в селезенке

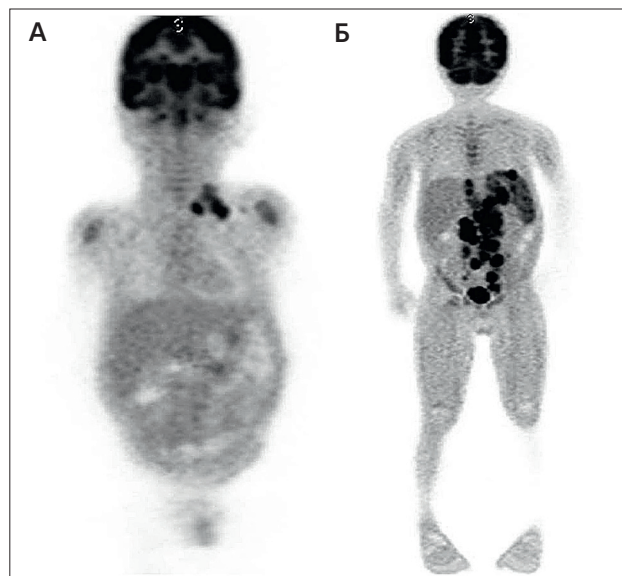


Рисунок 3

Гистологическая картина В-клеточной лимфомы неклассифицируемой с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина. Гистологически опухолевые клетки располагались среди волокнистой фиброзной стромы, были представлены элементами крупного размера с обильной цитоплазмой и крупным полигональным ядром, а также клетками типа Ходжкина и Рид-Штернберга: А-1, А-2 – при ИГХ-исследовании выявлена экспрессия CD30 (окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$, $\times 40$); Б – CD15, $\times 40$; В – клетки коэкспрессируют Pax5, $\times 40$; Г – $\times 40$

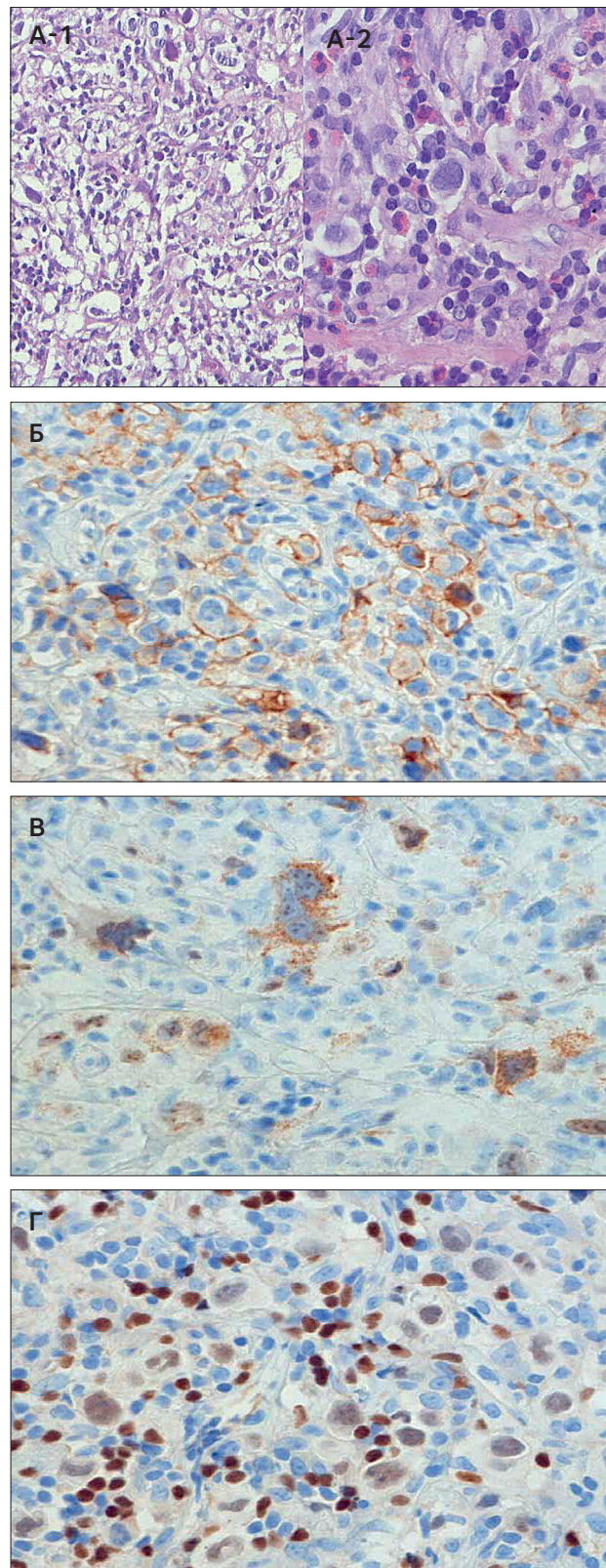


Рисунок 4

Гистологическая картина В-клеточной лимфомы неклассифицируемой с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина. Гистологически те же опухолевые клетки имели иммунофенотип зрелых тимических В-лимфоцитов; экспрессировали: А – CD20; Б – CD79а; В – CD23; Г – MUM

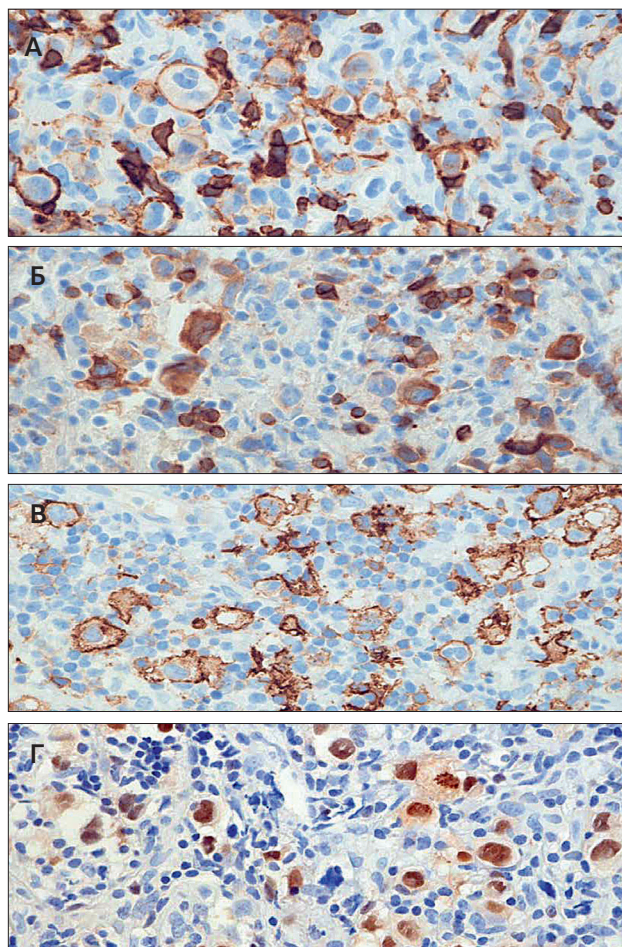


Рисунок 5

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза после двух блоков ОЕРА; на КТ-изображениях наблюдается сохранение остаточной опухоли; в забрюшинном пространстве – конгломерат измененных лимфатических узлов с уменьшением объема на 76%; очаги поражения селезенки нивелировались



Заключение: гистологическая картина опухоли и иммунофенотип соответствуют В-клеточной лимфоме неклассифицируемой с промежуточными признаками между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина (рисунки 3, 4).

Таким образом, с учетом анамнеза заболевания, на основании клинико-лабораторных данных, рентгенологических исследований, результатов гистологического и ИГХ-исследования установлен окончательный диагноз: В-клеточная лимфома неклассифицируемая, с промежуточными признаками диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и классической лимфомы Ходжкина, 3BS стадия с поражением средостения, надключичных лимфатических узлов слева, лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, селезенки.

В отделении на фоне противомикробной терапии (цефепим, ванкомицин, дифлюкан) у ребенка сохранялись стойкие фебрильные подъемы температуры без видимых очагов инфекции. Нельзя было полностью исключить инфекционный генез лихорадки, поэтому от высокодозных блоков полихимиотерапии (ПХТ) было решено воздержаться. Выбрана тактика терапии, используемая при лечении лимфомы Ходжкина: два блока ОЕРА (преднизолон, винкристин, доксорубин, этопозид) с включением ритуксимаба и интратекальной ЦНС-профилактикой с оценкой эффективности после двух блоков.

По данным контрольного обследования (МСКТ мягких тканей шеи и грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастом), после двух проведенных блоков ОЕРА отмечено сохранение остаточной опухоли: в забрюшинном пространстве – конгломерат измененных лимфатических узлов, общий максимальный размер уменьшился в объеме на 76% – до 40 × 26 × 110 мм (ранее – 83 × 38 × 149 мм). Очаги поражения селезенки нивелированы (рисунки 5).

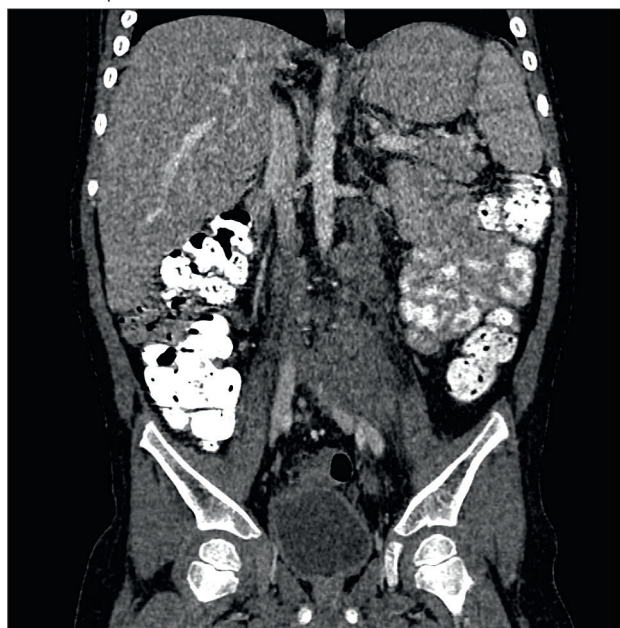
Решено было продолжить ПХТ по протоколу В-NHL-2010М с введением ритуксимаба, учитывая наличие остаточной опухоли после двух блоков ОЕРА. После проведения блока АА (дексаметазон, винкристин, метотрексат – 5 г/м²/сут, ифосфамид, цитозар, вепезид) развились токсические осложнения: мукозит 4-й степени, эзофагит, геморрагический хейлит, целлюлит, метотрексатовый эксфолиативный дерматит верхней половины туловища, лимфаденит шейных, подчелюстных лимфатических узлов, энтероколит, общий отечный синдром, длительно текущая аплазия кроветворения (рисунки 6). Клиренс метотрексата был адекватным. На фоне инфузионной, аналгетической, противомикробной, гемотрансфузионной, сопроводительной терапии, стимуляции гранулоцитопоза осложнения разрешились. Учитывая индивидуальную непереносимость метотрексата,

Рисунок 6

Токсическое осложнение после применения высокодозного метотрексата: А – вид сзади; Б – вид спереди (фотография ребенка предоставлена с согласия родителей)

**Рисунок 7**

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза после 6-го блока ПХТ; на КТ-изображениях в забрюшинном пространстве слева сохраняется конгломерат измененных лимфатических узлов; объем сократился на 44% – с 40 до 26,5 см³



от дальнейшей терапии блоками ПХТ, содержащими метотрексат, решено было воздержаться.

Следующим этапом терапии проведен блок СС (цитозар, винкристин, этопозид). По данным МСКТ ОБП, выполненной после блока СС, отмечена положительная динамика. В забрюшинном пространстве общий максимальный размер лимфатических узлов сократился на 45% – с 40 × 26 × 110 до 35 × 20 × 110 мм. Степень оттеснения левой поясничной мышцы и степень уплотнения окружающей ее клетчатки уменьшились. Размер лимфатических узлов, расположенных парааортокавально и по ходу подвздошных сосудов, сократился с 13 × 10 до 11 × 9 мм. Лимфатические узлы по ходу селезеночной вены и в воротах печени уменьшились до 13 мм (ранее – 15 мм).

По данным ПЭТ/КТ, на момент исследования сохранялось накопление радиофармпрепаратов низкой интенсивности в лимфатических узлах забрюшинного пространства; при сравнении с предыдущим ПЭТ/КТ – динамика положительная; $SUV_{max} = 3$. Констатирована метаболическая ремиссия. Учитывая положительную динамику, следующим этапом было решено провести аналогичный блок ПХТ–СС.

Шестым блоком проведен В0 (дексаметазон, винкристин, циклофосфан, доксорубицин) без метотрексата, учитывая индивидуальную непереносимость. При контрольном обследовании, по данным МСКТ ОБП, в забрюшинном пространстве слева сохранялся конгломерат измененных лимфатических узлов, общий максимальный размер которого сократился с 35 × 20 × 110 до 30 × 20 × 85 мм (объем сократился на 44% – с 40 до 26,5 см³) (рисунок 7). Выполнена ПЭТ/КТ: метаболическая ремиссия подтверждена.

В стабильном соматическом статусе ребенок выписан под динамическое наблюдение педиатра, гематолога по месту жительства, включая выполнение МСКТ ОГК, ОБП в первый год – 1 раз в 3 мес., далее – 1 раз в год; УЗИ ОБП, органов малого таза – 1 раз в 2 мес. в течение 6 мес; 1 раз в 6 мес. – 1 год, далее – 1 раз в год. На момент написания статьи длительность наблюдения составила 18 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

НВКЛ – редкая агрессивная лимфома, имеющая специфические морфологические и иммунофенотипические характеристики, свойственные и ДВККЛ и ЛХ [1] (таблица). В литературе для обозначения данной лимфомы использовались термины: В-крупноклеточная лимфома с признаками лимфомы Ходжкина, Ходжкин-подобная анапластическая крупноклеточная лимфома, лимфома «серой зоны» [1].

Первое описание НВКЛ опубликовано в 2005 году [3]. Учитывая крайне редкую частоту встречаемости, сложность установки диагноза, данных об эпидемио-

Таблица
Сравнительная характеристика между ДВКЛ, НВКЛ, ЛХ [5]

Показатель	ДВКЛ	НВКЛ	ЛХ
Морфология	Диффузный инфильтрат из крупных клеток	Диффузный инфильтрат из плеоморфных клеток, отдельные клетки Ходжкина и Рид-Штернберга	Лакунарные клетки, клетки Ходжкина и Рид-Штернберга
Склероз	Отсутствует	Фокальные полосы фиброза	100% (широкие полосы)
CD45	Положительный	Положительный	Отрицательный
CD30	Отрицательный	Положительный	Положительный
CD15	Отрицательный	Положительный	Положительный
CD20	Положительный	Положительный	Отрицательный
CD79a	Положительный	Положительный	Обычно отрицательный
PAX5	Положительный	Часто положительный	Слаболожительный
Ig	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
BOB. 1/OCT2	Положительный	Часто положительный	Отрицательный
MAL+	< 10%	< 30–40%	< 20%
Женщины/ Мужчины	1:1	1:2	1:1
Медиана возраста, лет	55–60	35	28
Средостение, %	20	80	80
В-симптомы, %	50	40	40
«Bulky», %	10–15	70–80	50

логии недостаточно. Среди всех В-крупноклеточных лимфом доля НВКЛ менее 5% [1]; в большинстве случаев НВКЛ манифестирует в возрасте от 41 до 68 лет. Мужчины болеют чаще, чем женщины (в соотношении 2:1) [4, 5].

Лимфома Ходжкина встречается во всех возрастных группах, за исключением детей первого года жизни, редко – до 5-летнего возраста [6]. Заболеваемость ЛХ у детей (0–14 лет) составляет 0,42–0,6:100 000; у подростков (15–18 лет) – 2,97–3,2:100 000 [7, 8]. Медиана возраста больных, характерная для ДВККЛ, – 35–40 лет; частота заболеваемости среди мужчин и женщин одинаковая [9]. Этиологические факторы развития НВКЛ неизвестны, однако в 20% случаев выявляют вирус Эпштейна–Барр.

В отличие от ЛХ и ДВККЛ, для НВКЛ характерно более агрессивное течение. В 80% случаев, как при ЛХ, поражено средостение [4, 5]. Возникают ЛХ, ДВККЛ, НВКЛ вследствие злокачественной трансформации В-лимфоцитов [10]. Опухолевый субстрат ЛХ – клетки Ходжкина и Рид–Штернберга, их количество в опухоли составляет 0,1–10%. При иммуногистохимическом исследовании практически во всех случаях клетки Ходжкина и Рид–Штернберга – CD30+, в большинстве случаев – CD15+ (75–85%). В 95% случаев клетки Ходжкина и Рид–Штернберга экспрессируют PAX5/BSAP, что подтверждает их В-клеточную природу [1].

Для ДВКЛ характерна диффузная инфильтрация лимфоидными клетками крупных размеров с округло-овальными или многодольчатыми ядрами, с морфологией центробластов, иммунобластов, клетками с полиморфными/анаплазированными ядрами в различных соотношениях [11]. Опухолевые клетки экспрессируют В-клеточные антигены – CD45, CD20, CD79a, PAX5, OCT2 и BOB.1 [12, 13]. Характерная особенность ДВККЛ, отличающая ее от ЛХ и НВКЛ, – экспрессия поверхностного иммуноглобулина при наличии Ig-ассоциированного антигена CD79a [5].

Морфоиммунологические проявления НВКЛ являются промежуточными между ЛХ и ДВККЛ [14]. При НВКЛ отсутствует экспрессия поверхностных иммуноглобулинов, однако определяются В-клеточные маркеры CD20 и CD79a, PAX5, OCT2 и BOB.1. Опухолевые клетки обычно CD30+; экспрессия CD15 вариабельна. Характерный признак НВКЛ – асинхронность между морфологией и иммунофенотипом, а значит, НВКЛ можно подразделить на два варианта:

- морфологически ЛХ-подобный вариант, но иммунофенотипически имеет сходство с ДВККЛ (CD20+ и CD79a);
- морфологически ДВККЛ-подобный вариант с фенотипом ЛХ с экспрессией CD30+, CD15+.

Учитывая редкую встречаемость, молекулярные механизмы НВКЛ не до конца изучены. Известно, что основной хромосомной аберрацией при НВКЛ в 33% случаев, как и при ЛХ, является амплификация 2p.16.1 (локус REL/DCL-11A), приводящая к активации ядерного транскрипционного фактора NFκB, играющего важную роль в регуляции В-клеток в норме и при злокачественной трансформации [14, 15]. Так, вследствие ингибирования FAS-опосредованного апоптоза или апоптоза, ассоциированного с экспрессией BCL-2, развивается резистентность опухолевых клеток к апоптозу за счет продуктов генов, контролирующих NFκB, воздействуя на сигнальный путь TNF-α (фактор некроза опухоли) [16]. Мутация 9p24.1 (JAK2/PD – L1–L2) – в 55% случаев отмечается при НВКЛ; в 25% – при ЛХ и в 75% – при ДВККЛ [14, 17]. Перестройка 16p13.13 (C/TA)

встречается в 27% случаев; наличие данной реанжировки – один из неблагоприятных факторов, влияющих на продолжительность жизни пациентов с НВКЛ; 8q24 (MYC) – в 25% случаев [14].

Трудности диагностики НВКЛ у детей обусловлены редкой встречаемостью, отсутствием специфических клинических симптомов и лабораторных показателей, гистологическим сходством с другими типами лимфом.

Выбор тактики терапии при НВКЛ до сих пор остается непростой задачей. Современный подход к лечению основан на результатах сравнительно небольших ретроспективных клинических исследований. В 2017 году группа гематологов и патологоанатомов центра LYSA (*The Lymphoma Study Association*) опубликовала результаты многоцентрового рандомизированного исследования, включающего 99 пациентов с НВКЛ. Целью этого исследования было изучение клинических проявлений и результатов терапии у пациентов с НВКЛ. Медиана возраста составляла 32 года (от 13 до 83 лет). У 28% пациентов заболевание протекало как первично рефрактерное. Трехлетняя бессобытийная (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 63 и 80% соответственно. Пациенты, получавшие стандартный режим RCHOP/ABVD (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон/доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), имели худшую БСВ ($p = 0,003$) и ОВ ($p = 0,02$) по сравнению с пациентами, получившими высокодозную химиотерапию: RCHOP/эскалированный BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбозин, преднизолон) [18]. В 85% случаев рецидив наблюдался в течение первого года после постановки диагноза, а значит, НВКЛ – агрессивное заболевание, которое требует эффективной терапевтической стратегии первой линии.

В 55% случаев при НВКЛ обнаруживают мутацию 9p24.1. В литературе описано применение ингибиторов PD-1 (Ниволумаб, Пембролизумаб) у 3 пациентов с рефрактерным течением заболевания – во всех случаях был достигнут полный терапевтический ответ. Ингибиторы PD-1 могут быть терапевтически важными при НВКЛ с рецидивом или рефрактерным течением заболевания как терапия второй линии [19]. Однако для оценки эффективности ингибитора PD-1 при рецидиве/рефрактерном течении НВКЛ необходимы дальнейшие клинические исследования с большим числом пациентов.

В США проведено многоцентровое ретроспективное исследование с целью оценки эффективности применения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток (аутоТГСК) у 32 пациентов с НВКЛ. Среднее количество линий терапии перед транс-

плантацией – 2 (от 1 до 4). Медиана возраста пациентов на момент трансплантации – 38 лет (от 18 до 70 лет). Медиана наблюдения за пациентами – 34 мес. (от 1 до 106 мес.). Трехлетние БСВ и ОВ составили 69 и 78% соответственно. Частота рецидива/прогрессирования – 4% через 1 год и 31% через 3 года после аутоТГСК. Летальные исходы в течение 3 лет наблюдения не отмечены. Таким образом, высокодозную химиотерапию с последующей аутоТГСК можно рассматривать как эффективный метод лечения пациентов с рецидивом НВКЛ или рефрактерным течением заболевания [20].

ВЫВОДЫ

Мы представили редкий клинический случай развития НВКЛ у ребенка 3 лет, демонстрирующий сложность диагностики и лечения данной лимфомы в связи со сходными гистологическими характеристиками с ДВКЛ и ЛХ. Однако представленные особенности клинических проявлений, морфологической, иммунофенотипической картин у нашего пациента позволили своевременно диагностировать НВКЛ, а выбор оптимальной тактики лечения способствовал достижению ремиссии.

Интерес данного клинического случая обусловлен также развитием индивидуальной непереносимости метотрексата в виде эксфолиативного дерматита. Клиренс метотрексата при этом оставался удовлетворительным. Данное осложнение серьезно повлияло на соматический статус пациента, требовалось проведение массивной сопроводительной терапии, а также изменение тактики дальнейшей полихимиотерапии. Общепризнанных стандартов терапии НВКЛ не существует, тактика определяется индивидуально. У детей данное заболевание встречается крайне редко и требует нестандартного подхода с учетом развития осложнений. Учитывая редкость этого заболевания в детском возрасте, для исключения возможной ассоциации с первичным иммунодефицитом рекомендовано проведение углубленного иммунологического обследования, включая секвенирование нового поколения (NGS) крови.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Sagoyan G.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

Anderjanova L.H. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-8688>

Dyakonova Yu.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8725-7532>

Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Shcherbakov A.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

Myakova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al. editors. WHO Classification of Tumour of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon. 2008.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375–90.
3. Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Gaulard P., Sorbara L., Alonso M.A., Raffeld M., et al. Mediastinal gray zone lymphoma: themis sing link between classic Hodgkin's lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J SurgPathol* 2005; 29 (11): 1411–21.
4. Aukema S.M., Siebert R., Schuurin E., van Imhoff G.W., Kluin-Nelemans H.C., Boerma E.J., et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011; 117: 2319–31.
5. Martelli M., Ceriani L., Zucca E., Zinzani P.L., Ferreri A.J., Vitolo U., et al. fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemioimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (17): 1769–75.
6. Belgaumi A., Al-Kofide A., Joseph N., Jamil-Malik R., Khafaga Y., Sabbah R. Hodgkin lymphoma in very young children: Clinical characteristic sand outcome of treatment. *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (5): 910–6.
7. Sharp L., Cotton S., Little J. Descriptive epidemiology. In: *Epidemiology of childhood cancer*. Edited by Little J. Lyon (IARC Scientific Publications No. 149). France: IARC Press, 1999: 10–66.
8. Clavel J., Steliarova-Foucher E., Berger C., Danon S., Zdravka G.V. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42 (13): 2037–49.
9. Cazals-Hatem D., Lepage E., Brice P., Ferrant A., d'Agay M.F., Baumelou E., et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinic pathologic study of 141 cases compared with 916 non mediastinal large B-cell lymphomas, a GELA ("Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte") study. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 (7): 877–88.
10. Rosenwald A., Wright G., Leroy K., Yu X., Gaulard P., Gascoyne R.D., et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B - cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B - cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003; 198 (6): 851–62.
11. Paulli M., Strater J., Gianelli U., Rousset M.T., Gambacorta M., Orlandi E., et al. Mediastinal B-cell lymphoma: a study of its histomorphologic spectrum based on 109 cases. *Hum Pathol* 1999; 30 (2): 178–87.
12. Kanavaros P., Gaulard P., Charlotte F., Martin N., Ducos C., Lebezu M., et al. Discordant expression of immunoglobulin and its associated molecule mb-1/CD79a is frequently found in mediastinal large B-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1995; 146 (3): 735–41.
13. Higgins J.P., Warnke R.A. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 241–7.
14. Eberle F.C., Salaverria I., Steidl C., Summers T.A.Jr, Pittaluga S., Neriah S.B., et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. *Mod Pathol* 2011; 24 (12): 1586–97.
15. Feuerhake F., Kutok J.L., Monti S., Chen W., LaCasce A.S., Cattoretti G., et al. NFkappa B activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Blood* 2005; 106 (4): 1392–9.
16. Zhang B., Wang Z., Li T., Tsitsikov E.N., Han-Fei D. NF-kappa B 2 mutation targets TRAF1 to induce lymphomagenesis. *Blood* 2007; 110 (2): 743–51.
17. Rossi D., Cerri M., Capello D., Deambrogi C., Berra E., Franceschetti S., et al. Aberrant somatic hypermutation in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2005; 19 (12): 2363–6.
18. Sarkozy C., Thierry M., Ghesquière H., Michallet A.S., Dupuis J., Damotte D., et al. Mediastinal gray zone lymphoma: clinico-pathological characteristics and outcomes of 99 patients from the Lymphoma Study Association. *Haematologica* 2017 Jan; 102 (1): 150–9.
19. Melani C., Major A., Schowinsky J., Roschewski M., Pittaluga S., Jaffe E.S., et al. PD-1 Blockade in Mediastinal Gray-Zone Lymphoma. *N Engl J Med* 2017 Jul 6; 377 (1): 89–91.
20. Kharfan-Dabaja M.A., Raj R., Nikolaenko L., Ahmed S., Reddy N., Nathan S.E., et al. Efficacy of High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Gray Zone Lymphoma: A US Multicenter Collaborative Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 Mar; 24 (3): 486–93.