

УДК 616-006.441-036.17-053.2

Н.И. Макеева^{1,2}, Ю.В. Одинец^{1,2}, И.Н. Поддубная^{1,2}

Проблемы резистентности в лечении диффузной В-крупноклеточной лимфомы у детей

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина²Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая детская больница №16»

Харьковского городского совета, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):65-68; doi 10.15574/SP.2018.95.65

Лимфомы занимают третье место в структуре злокачественных опухолей у детей и подразделяются на два основных типа: болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) и неходжкинская лимфома (НХЛ). Все типы НХЛ у детей относятся к опухолям высокой степени злокачественности, что указывает на очень быстрый и диффузный рост. Крупноклеточная лимфома составляет 30% от числа всех НХЛ у детей. НХЛ у детей — это системное заболевание даже при наличии одного опухолевого очага в момент установления диагноза. Поэтому при лечении используется, как правило, комбинированная химиотерапия. Аутологичная или аллогенная трансплантация костного мозга и периферических стволовых клеток применяется у отдельных больных НХЛ при неполном ответе на лечение или рецидиве заболевания.

Цель: выявление роли биохимических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров в развитии резистентности при лечении лимфом у детей.

Материалы и методы. Проведено тщательное биохимическое, молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое обследование ребенка и анализ неблагоприятного исхода.

Результаты. На основании проведения биохимического, молекулярно-генетического и иммуногистохимического обследования подтверждена неблагоприятная роль ряда показателей в развитии резистентности при лечении лимфом у детей.

Выводы. У детей, страдающих НХЛ, на ранних этапах необходимо проведение современных биохимических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования, что позволит дифференцированно подходить к терапии данного заболевания.

Ключевые слова: резистентность, лимфомы, дети.

Problems of resistance in the treatment of diffuse B-large-cell lymphoma in children

*N. Makieeva^{1,2}, Yu. Odinets^{1,2}, I. Poddubnaya^{1,2}*¹Kharkiv National Medical University, Ukraine²Communal non-profit enterprise «Municipal Clinical Children's Hospital №16» of the Kharkiv City Council, Ukraine

Lymphomas occupy the third place in the structure of malignant tumors in children and are divided into two main types: Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). All types of NHL in children are tumors of a high degree of malignancy that indicates to very rapid and diffuse growth. Large cell lymphoma is up to 30% of all NHL in children. NHL in children is a systemic disease, even with one tumor lesion at the time of diagnosis. Therefore, as a rule combined chemotherapy is used.

Autologous or allogeneous bone marrow and peripheral stem cell transplantation is used in some patients with NHL with an incomplete response to treatment or recurrence of the disease.

Objective: to identify the role of biochemical, molecular genetic and immunohistochemical markers in the development of resistance in the treatment of lymphomas in children.

Materials and methods: A thorough biochemical, molecular genetic and immunohistochemical examination of the child and the analysis of the unfavorable outcome were carried out.

Results: An unfavorable role of some markers in the development of resistance in the treatment of lymphomas in children was confirmed based on biochemical, molecular genetic and immunohistochemical examinations.

Conclusions: In children suffering from non-Hodgkin's lymphomas, in the early stages, it is necessary to conduct modern biochemical, immunohistochemical and molecular genetic research methods, which will allow a differentiated approach to the treatment of this disease.

Key words: resistance, lymphomas, children.

Проблеми резистентності у лікуванні дифузної В-великоклітинної лімфоми у дітей

*Н.І. Макеєва^{1,2}, Ю.В. Одинец^{1,2}, І.М. Піддубна^{1,2}*¹Харківський національний медичний університет, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради, Україна

Лімфоми посідають третє місце у структурі злоякісних пухлин у дітей і підрозділяються на два основні типи: хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз) та неходжкінські лімфоми (НХЛ). Усі типи НХЛ у дітей належать до пухлин високого ступеня злоякісності, що вказує на дуже швидке і дифузне зростання. Великоклітинна лімфома становить 30% від числа усіх НХЛ у дітей. НХЛ у дітей — це системне захворювання навіть за наявності одного пухлинного вогнища в момент встановлення діагнозу. Тому при лікуванні використовується, як правило, комбінована хіміотерапія. Аутологічна або алогенна трансплантація кісткового мозку і периферичних стовбурових клітин застосовується в окремих хворих НХЛ за неповної відповіді на лікування або рецидиву захворювання.

Мета: виявлення ролі біохімічних, молекулярно-генетичних та імуногістохімічних маркерів у розвитку резистентності при лікуванні лімфом у дітей.

Матеріали і методи. Проведено ретельне біохімічне, молекулярно-генетичне та імуногістохімічне обстеження дитини та аналіз несприятливого результату.

Результати. На підставі проведення біохімічного, молекулярно-генетичного та імуногістохімічного обстеження підтверджена несприятлива роль ряду показників у розвитку резистентності при лікуванні лімфом у дітей.

Висновки. У дітей, які страждають на НХЛ, на ранніх етапах необхідно проведення сучасних біохімічних, імуногістохімічних і молекулярно-генетичних методів дослідження, що дозволить диференційовано підходити до терапії даного захворювання.

Ключові слова: резистентність, лімфоми, діти.

Введение

Помимо первичных заболеваний, часть случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) являются вторичными, несущими клинические, морфологические, иммунологические и молекулярные признаки

предшествующего хронического лимфолейкоза или индолентной В-клеточной лимфомы, таким образом, представляя собой конечный этап клональной эволюции данных опухолей [1]. Поскольку ДВККЛ является гетерогенной группой лимфатических опухолей, очевидна

необходимость ее детализации, а также выявление тех особенностей, на которые будет ориентирован выбор программ полихимиотерапии (ПХТ).

Последние годы развития онкогематологии ознаменовались появлением новых иммунологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования опухолевых клеток, что позволило более подробно охарактеризовать гетерогенность диффузной ДВККЛ. По мере накопления данных по морфологическим, иммунологическим и молекулярно-биологическим особенностям ДВККЛ менялись классификации этой высокоагрессивной опухоли. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008 г.) опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани [3], ДВККЛ представлена тремя морфологическими вариантами: центробластным, иммунобластным, анапластическим; двумя молекулярными подгруппами: GCB (germinal centre B-cell like) – подобный В-клеткам герминативного происхождения; когда опухолевые клетки экспрессируют большинство антигенов, характерных для экспрессии нормальных В-клеток герминального центра (например, CD10); ABC (activated B-cell like) – подобный активированным В-клеткам крови, данный подтип ДВКЛ обладает негативной экспрессией CD10.

Клиническое наблюдение

Девочка Т., 15 лет, находилась на стационарном лечении в гематологическом отделении городской клинической детской больницы №16 с 03.11.16 по 26.12.16 с диагнозом: «Диффузная В-крупноклеточная лимфома, III стадия. Цитостатическая болезнь, миелосупрессивный синдром, стоматогастроэнтероколит, ДВС-синдром. Полиорганная недостаточность. Хронический субкомпенсированный тонзиллит. Хроническая персистирующая инфекция Эпштейн–Барр».

Поступила в отделение с жалобами на увеличение лимфоузлов в области шеи, тошноту, повышение температуры до 38,9°C. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен с 25.09.2016 г., когда отмечалось повышение температуры до 39°C. Самостоятельно принимала парацетамол, новирин. 27.09.2016 г. ребенок был осмотрен педиатром, был поставлен диагноз: «Острый тонзиллит». Получала антибактериальную терапию в течение 5 дней. 30.09.16 г. появилось увеличение шейного лимфоузла

слева, безболезненного при пальпации, сохранялась лихорадка до 39°C. 04.10.16 г. ребенок был повторно осмотрен педиатром и направлен на консультацию к ЛОР-врачу и хирургу, которые направили ребенка в инфекционную больницу, где был поставлен диагноз: «Инфекционный мононуклеоз». Девочка находилась на лечении в стационаре в течение недели. Появилось увеличение шейных лимфоузлов с правой стороны, лихорадка сохранялась, несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Выписана по настоянию родителей. В связи с отсутствием положительной динамики вновь поступила в инфекционную больницу, где находилась еще одну неделю с диагнозом: «Инфекционный мононуклеоз». У ребенка возник стоматит и двусторонний конъюнктивит. Была консультирована гематологом, и для уточнения диагноза 29.10.16 г. была произведена биопсия шейного лимфоузла. Гистологическое заключение: «Диффузная В-крупноклеточная лимфома». Для дальнейшего лечения ребенок был переведен в гематологическое отделение.

Состояние ребенка при поступлении тяжелое, тяжесть обусловлена интоксикацией и лимфопролиферативным синдромом. Лихорадила на фебрильных цифрах. Беспокоил кашель, заложенность носовых ходов. Обращало внимание затрудненное храпящее дыхание, выраженное двустороннее увеличение шейных лимфоузлов в виде плотного безболезненного конгломерата до 8 см в диаметре. Пальпировались множественные подмышечные лимфоузлы до 4 см в диаметре, больше слева. Отмечались птоз, инфильтрация и отечность левого века. Выражены симптомы интоксикации. Кожные покровы бледные, на верхних конечностях множественные подкожные кровоизлияния. Гипертрофия небных миндалин с грязно-белым налетом. В легких жесткое дыхание, в нижних отделах ослабленное. Печень до 4 см, селезенка до 3 см ниже края реберной дуги. Во время пребывания в стационаре на третьи сутки появились опухолевидные образования в обеих молочных железах и на передней стенке грудной клетки, снижение слуха справа, рвота со сгустками крови, кольцевидная сыпь на переднебоковых поверхностях туловища (на фоне полихимиотерапии).

Клинический анализ крови: Нв – 72 г/л, Эр – $2,6 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 0,8, лейкоциты – $2,6 \times 10^9$ /л, п/я – 1%, с/я – 50%, лимфоциты – 42%, моноциты – 3%, тромбоциты – 118×10^9 /л, СОЭ – 15 мм/час.

Группа крови — В(III), Rh +, сахар крови — 4,8 ммоль/л, мочевины крови — 2,8 ммоль/л, креатинин крови — 70 мкмоль/л. Протеинограмма: общий белок — 56 г/л. Острофазовые показатели: гликопротеиды — 0,585 ед, серомукоид — 6,0 ед. Электролиты крови: рН — 7,475, Ht — 25%, Na — 136,6 ммоль/л, K — 3,07 ммоль/л, Ca⁺⁺ — 0,72 ммоль/л. Мочевая кислота крови: 0,3 ммоль/л. Функциональные пробы печени: АЛТ — 1,3 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 6 ед, тимоловая проба — 9,4 ед, общий билирубин — 14 мкмоль/л, прямой — 4 мкмоль/л, непрямой — 10 мкмоль/л. Клинический анализ мочи: отн. плотность — 1009, белок — 0,32 г/л, лейкоциты — 8–9 в поле зрения.

Патогистологическое исследование биоптата лимфоузла: крупноклеточная диффузная лимфома. Миелограмма: атипичные клетки не обнаружены.

Компьютерная томография головного мозга: без патологических образований.

Компьютерная томография органов шеи, грудной клетки и брюшной полости: КТ-признаки массивной лимфаденопатии шеи, мягкотканного компонента носо- и ротоглотки, очагово-фокусного поражения обоих легких, печени, селезенки, почек, щитовидной железы. Двусторонний гидроторакс (больше справа), асцит, гидроперикард.

На ЭКГ снижение процессов реполяризации миокарда желудочков.

На УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия с множеством мелких гипоэхогенных очагов диаметром 6,2 мм и увеличенным количеством лимфоузлов в воротах печени, а также аналогичных очагов в селезенке.

Результаты ИФА: герпес 1, 2 типов IgG — отр., ЦМВ IgM — отр., ВЭБ к капсидному антигену VCA IgG — 0,178 (норма до 0,155), ВЭБ к ядерному антигену NA IgG — отр., ВЭБ к капсульному антигену VCA IgM — 1,093 (норма до 0,246), ВЭБ к раннему антигену EA IgG — 0,319 (норма 0,323), герпес 6 типа (IgM + IgG) — 1,322 (норма до 0,406).

Ликвор: цитоз 3×10^6 /л.

Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей.

С 07.11.16 г. по жизненным показаниям начат курс полихимиорезистентной терапии

по программе НХЛ-ГДЛУ-2000 в составе дексаметазона, эндоксана 375 мг/м² и с 12 по 16.11.16 г. ПХТ по схеме блока «СС» (в связи с наличием прогностически неблагоприятных иммуногистохимических и биохимических маркеров). Получала также инфузионную, антибактериальную, противогрибковую терапию, трансфузию эритроцитарной массы, тромбоцитов, свежезамороженной плазмы.

На вторые сутки после окончания блока ПХТ вырос геморрагический синдром в виде обильной петехиальной сыпи на передней брюшной стенке, в течение суток сыпь распространилась на грудную клетку, конечности, появилась рвота со сгустками крови, обильное кровотечение из слизистых полости рта, желудочно-кишечное кровотечение, в связи с чем ребенок был переведен в отделение реанимации. Сохранялась лихорадка на фебрильных цифрах, некупируемое желудочно-кишечное кровотечение. Анемия со снижением уровня гемоглобина до 48 г/л, лейкопения — $0,1 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения — $4,0 \times 10^9$ /л. Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться; 24.11.16 г. выросла дыхательная недостаточность, в связи с чем ребенок был переведен на ИВЛ. 26.11.16 г. на фоне инфузионной терапии развилась артериальная гипотензия, не поддающаяся коррекции непрерывной инфузией допамина. 26.11.16 г. в 17.00 наблюдалась остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия без эффекта, в 18.20 констатирована биологическая смерть.

В результатах иммуногистохимического исследования данного ребенка: CD20 (фолликулярный маркер В-клеток) — позитивная реакция, CD3 (поверхностный маркер, специфичный для всех клеток субпопуляции Т-лимфоцитов) — негативная реакция, CD10 (маркер клеток герминативного центра и лимфом, происходящих из них) — негативная реакция, CD44 — экспрессия CD44 является прогностически неблагоприятным признаком диффузной крупноклеточной лимфомы [2] — позитивная реакция, Ki67 Protein — 70%. Экспрессия Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всем его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы). Ki-67 отсутствует только в G0-периоде. Активно пролиферирующие опухолевые клетки представляют собой «фракцию роста» новообразования. Пролифе-

ративная активность является ведущим фактором, как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Это одна из наиболее важных характеристик фенотипа опухоли, в значительной степени определяющая скорость роста новообразования, риск метастазирования, потенциальный ответ на лечебные мероприятия и исход онкологического заболевания. При Ki-67 менее 15% опухоль считается менее агрессивной, при показателе более 30% опухоль считается высоко агрессивной. Terminal Desoxynucleotidyl Transferase (RTU-TdT-339) — негативная реакция. Высокие уровни ферментной активности определяются в лейкоцитах и костном мозге при определенных типах лейкозов. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), в норме не превышающий для данного возраста 250 Ед/л, у ребенка составлял 692 Ед/л, что является неблагоприятным прогностическим признаком [6]. Эффективность стандартной химиотерапии всегда ниже для ABC, чем для GCB варианта ДВККЛ [5]. Данный подтип ДВККЛ имеет наиболее неблагоприятный прогноз — 5-летняя выживаемость больных не превышает 35% [4].

Кроме того, что клиническое течение ДВККЛ в целом характеризуется склонностью

к быстрой генерализации, определяя неблагоприятный прогноз и высокую летальность, у ребенка отмечалось крайне неблагоприятное сочетание иммуногистохимических и биохимических маркеров, обусловивших резистентность к проводимой терапии.

Выводы

1. Неходжкинские лимфомы у детей относятся к опухолям высокой степени злокачественности с быстрым диффузным ростом.

2. У детей, страдающих онкогематологическими заболеваниями, для распознавания заболевания на ранних этапах необходимо проведение тщательного дифференциального диагноза и современных иммунологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

3. Терапия неходжкинских лимфом у детей требует дальнейшего усовершенствования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы выражают благодарность сотрудникам гематологического отделения городской клинической детской больницы №16 г. Харькова за содействие при обследовании больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basem Magdy William, Navneeth Rao Bongu, Martin Bast et al. (2013). The utility of lactate dehydrogenase in the follow up of patients with diffuse large B-cell lymphoma. Rev Bras Hematol Hemoter. 35(3):189-191.
2. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ. (2018). Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med. 24(5):679-690.
3. Levashov AS, Valiyev TT, Kovrigina AM, Popa AV, Mentkevich GL. (2015). Modern oncology.3:30-41.
4. Li S, Young KH, Medeiros LJ. (2018). Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 50(1):74-87.
5. Qunling Zhang, Juan J Gu, Cory Mavis et al. (2016). The Adhesion Molecule ICAM-1 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Post-Rituximab Era: Relationship with Prognostic Importance and Rituximab Resistance. Blood.128:4212.
6. Swerdlow S, Campo E, Harris NL et al. (2008). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Medicine). Lyon, France: IARC: 439.

Сведения об авторах:

Макеева Наталия Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.
Одинец Юрий Васильевич — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.
Поддубная Ирина Николаевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.

Статья поступила в редакцию 07.05.2018, принята к печати 04.11.2018.