

УДК 616-006.444

ЛИМФОМА БЕРКИТТА (случай из практики)**А.Т. Фиясь¹, Б.И. Френкель¹, О.П. Чайковская²****1 - Кафедра госпитальной терапии****УО «Гродненский государственный медицинский университет»****2 - Отделение гематологии****УЗ «Гродненская областная клиническая больница»**

Проанализированы клиническая картина, особенности диагностики, переносимость и эффективность проводимой терапии лимфомы Беркитта у пациентов в возрасте 27 и 13 лет. Полная клинко-гематологическая ремиссия получена у одного больного при применении высокодозной полихимиотерапии по программе NHL-BFM-90.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, высокодозная полихимиотерапия (ПХТ), программа ПХТ NHL-BFM-90.

Clinical picture, diagnostical features, the efficacy and tolerance of high-dose polychemotherapy (PCT) of Berkitt's lymphoma in patients aged 27 and 13 were analysed. Complete clinicohematological remission was achieved in 1 patient with the application of a high-dose PCT-program NHL-BFM-90.

Key words: Berkitt's lymphoma, high-dose therapy, chemotherapy program NHL-BFM-90.

Лимфома Беркитта в Африке чаще встречается у детей (эндемический вариант) с поражением яичек, почек и забрюшинного пространства; в Европе обычно наблюдается у лиц молодого возраста с медианой 30 лет (спорадический вариант); после 40 лет заболевание встречается реже; часто имеет экстранодальные и абдоминальные поражения. Иммунофенотип при лимфоме Беркитта показывает экспрессию CD19, CD20, CD22, CD10, CD79a, CD43 при отсутствии поверхностных IgM, CD5, CD23, и Bcl-2 [1, 2]. Течение обычно агрессивное и требует проведения незамедлительной высокодозной ПХТ [2, 3].

Для верификации диагноза лимфомы Беркитта выделены следующие основные критерии [2]:

- преимущественно молодой возраст больных,
- часто экстранодальная локализация процесса,
- диффузный характер пролиферации опухолевых клеток со структурным хроматином в цитологических препаратах,
- диффузный характер пролиферации крупных атипичных клеток,
- обилие митозов, большое количество макрофагов,
- высокая пролиферативная активность В-клеточной лимфомы,
- перестройка локуса гена с-МYC в область генов тяжелых или легких цепей иммуноглобулинов: t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p12;q24) [2, 3].

В настоящей статье проведен анализ клинической картины, трудностей при диагностике заболевания, а также сравнение эффективности применяемых схем ПХТ и результатов проведенной терапии двух случаев лимфомы Беркитта.

Случай № 1. Больная М.А.А., 1983 г.р., обратилась к врачу-гематологу в январе 2010 г. с жалобами на общую слабость, боли внизу живота, увеличение живота в объеме в течение последних двух месяцев. При осмотре: кожные покровы чистые, бледно-розовые, периферические лимфоузлы не увеличены. Со стороны сердца, легких без особенностей. Живот мягкий, безболезненный. Стул и мочеиспускание в норме. Per vaginam: тело матки и придатки в опухолевом конгломерате.

Ан. крови от 21.01.2010 г. Эр – $3,7 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин (Hb) – 103,0 г/л, Ht – 0,32, лейкоциты – $6,7 \cdot 10^9/л$, тромбоциты – $275,0 \cdot 10^9/л$, э – 3, п – 5, с – 73, л – 15, м – 4, СОЭ – 42 мм/час. Гемостазиограмма: АЧТВ – 34,4 сек., протромбиновое время (ПВ) – 11 сек., международное нормализованное отношение (МНО) – 1,07, фибриноген – 5,32 г/л. Общий белок – 77 г/л, мочевины – 4,9 ммоль/л, креатинин – 86 мкмоль/л, билирубин – 10 мкмоль/л, глюкоза – 4,2 ммоль/л. ЭКГ 17.01.2010 г.: ишемия нижней стенки

левого желудочка. Осмотр терапевта: НЦД по кардиальному типу, Н₀, МКБ, хронический пиелонефрит в ст. ремиссии. Хронический гастрит.

18.01.2010 г. выполнена расширенная экстирпация матки с придатками, тазовой диссекцией (операция Вертегейма), оментэктомия. Гистологическое исследование № 1670 от 18.01.2010 г.: железистая ткань с кровоизлияниями. Лимфоузлы с синусовым гистиоцитозом. В яичнике фолликулярные кисты. Эндометрий фазы пролиферации, nabotovy kisty шейки матки. Ткань яичника с кистозно расширенным фолликулом.

Диагноз: Гранулематозный с-г яичников Т3N0M0 IIIc стадии. Состояние после хирургического лечения, II кл. гр.

Статус при выписке: per rectum – малый таз свободен от опухолей и инфильтратов.

В начале февраля 2010 г. проведен курс ПХТ: цисплатин 100 мг, циклофосфан 800 мг, дексаметазон, ондансетрон. Второй курс – в конце февраля: цисплатин 80 мг, циклофосфан 800 мг, дексаметазон, ондансетрон. Идентичный курс ПХТ проведен в марте 2010 г. В апреле – очередной курс ПХТ: карбоплатин 450 мг, циклофосфан 800 мг, преднизолон; идентичный курс ПХТ проведен в мае 2010 г.

В июле 2010 г. выявлено увеличение правой молочной железы, что было расценено как метастатический процесс. Выполнен курс дистанционной лучевой терапии на область правой молочной железы и регионарных лимфоузлов с захватом подмышечной области в суммарной общей дозе 33 Грей.

УЗИ молочных желез от 26.07.2010 г. В правой молочной железе – узловое образование более 80 мм в диаметре, при эластографии образование жесткое. Нижне-внутренний квадрант – образование 28 мм, жесткое. Левая молочная железа эхоскопически без очаговой патологии. Регионарные лимфоузлы в правой подмышечной области увеличены до 15 мм.

МСКТ 29.07.2010 г. органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, костей черепа. Заключение: картина опухолевого процесса в полости носа и придаточных пазух слева. Опухолевое поражение правой молочной железы, поджелудочной железы, правого надпочечника, синусов обеих почек с распространением по мочеточникам, устья левого мочеточника, субкардии и верхней трети желудка, предбрюшинной клетчатки в области мечевидного отростка, илеоцекальной зоны, клетчатки позади правой поясничной мышцы, крестцового канала. Метастазы в подмышечные лимфоузлы с обеих сторон. Правосторонний спонтанный пневмоторакс на фоне кисты верхушки правого легкого.

ФГДС. Биопсия слизистой желудка № 29381: железистый эпителий без признаков атипии, между железами определяется инфильтрация недифференцированными опухолевыми клетками.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, отсутствие эффекта от проводимого лечения, больная направлена в РНПЦО и МР, где после пересмотра гистологических препаратов был выставлен диагноз:

Лимфома Беркитта с поражением яичников, молочных желез, желудка, лимфоузлов брюшной полости, почек, надпочечников, подкожно-жировой клетчатки в области мечевидного отростка, угла правой лопатки, правой голени, области послеоперационного рубца, верхне-челюстной пазухи с разрушением решетчатого лабиринта, орбиты.

В августе 2010 г. проведен курс ПХТ: метотрексат 800 мг, циклофосфан 600 мг, этопозид 300 мг, ифосфамид 5200 мг, месна, кальций фолинат. Дважды интратекально вводились метотрексат 7,5 мг, цитарабин 40 мг, дексаметазон 4 мг.

В сентябре проведен второй курс ПХТ (блок ВВ): винкристин 2 мг, метотрексат 4700 мг, циклофосфан 1200 мг, доксорубин 75 мг.

В октябре – очередной курс ПХТ: винкристин 2 мг, метотрексат 4700 мг, этопозид 300 мг, цитарабин 900 мг, ифосфамид 6000 мг, месна, кальций фолинат.

В ноябре курс ПХТ: винкристин 2 мг, метотрексат 4700 мг, циклофосфан 1600 мг, доксорубин 80 мг, кальций фолинат.

Пятый курс ПХТ в ноябре 2010 г.: винкристин 2 мг, метотрексат 4700 мг, этопозид 300 мг, цитарабин 900 мг, ифосфамид 6000 мг, месна.

Шестой курс ПХТ в декабре: винкристин 2 мг, циклофосфан 1200 мг, преднизолон 60 мг/день (всего 600 мг), доксорубин 80 мг, мабтера 500 мг, этопозид 400 мг. 15.12.2010 г. выполнена компьютерная томография лица, органов грудной клетки, органов брюшной полости, таза – признаки опухолевого роста не выявлены. Выписана с рекомендацией: наблюдение у врача-онколога каждые три месяца.

Больная госпитализирована в отделение гематологии УЗ «ГОКБ» 03.02.2011 г. с жалобами на общую выраженную слабость, головную боль, боли в шейном отделе позвоночника. Проведено обследование.

Ан. крови 03.02.2011 г.: Эр – $4,79 \cdot 10^{12}/л$, Нв – 142 г/л, лейкоциты $18,8 \cdot 10^9/л$, Нт – 0,40, тромбоциты – $245,0 \cdot 10^9/л$, миел – 1, п – 10, с – 84, л – 3, м – 2, СОЭ – 4 мм/час. Гемостазиограмма 01.02.2011 г.: АЧТВ – 28,1 сек., ПВ – 12,9 сек., МНО – 1,04, фибриноген 2,5 г/л. Общий белок – 43 г/л, мочевины 5,3 ммоль/л, билирубин 18,8 мкмоль/л, АСТ – 23 ед/л, АЛТ – 28 ед/л. Люмбальная пункция 01.02.2011 г.: ликвор прозрачный, бесцветный, белок – 1,16 г/л, глюкоза 0,5 ммоль/л, цитоз $832 \cdot 10^6/л$, лимфоциты – 90%.

Рентгенография ОГК 03.02.2011 г.: рентгенпризнаки увеличения лимфоузлов средостения, двустороннего диссеминированного процесса в легких по типу метастатического лимфангита.

Больная консультирована неврологом, кардиологом, окулистом, ЛОР-врачом. Проведен курс ПХТ по протоколу СНОЕР: винкристин 2 мг, доксорубин 80 мг, циклофосфан 1200 мг, этопозид 450 мг, дексаметазон. Эндolumбально введено 15 мг метотрексата, 40 мг цитарабина, 4 мг дексаметазона, сопроводительная терапия.

Несмотря на проведенную терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось. 12.02.2011 г. констатирован летальный исход.

Случай № 2. Больной К.И.В., 1988 г.р., поступил на стационарное лечение в детское отделение ЦРБ г. Сморгонь 26.04.2001 г. с жалобами на боли в области желудка ноющего характера, выраженной интенсивности, усиливаю-

щиеся после еды и в ночное время, на резкое снижение аппетита, чувство переполнения и распирания в области желудка, периодическую головную боль. Потерял в весе 5 кг. Проведено обследование.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) 28.04.2001 г. В антральном отделе желудка по малой кривизне – язва до 2,5 см. Проведенное противоязвенное лечение без улучшения. При повторной ФГДС через 10 дней – отрицательная динамика, в связи с чем переведен в гастроэнтерологическое отделение ДОКБ г. Гродно. Повторная ФГДС 16.05.2001 г.: картина инфильтративно-язвенной формы с-г желудка. При биопсии выявлены некротические массы. 16.05.2001 г. выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости (ОБП): печень, почки без особенностей. Между левой долей печени и желудком, кпереди от поджелудочной железы имеется однородное тканевое образование 8×7 см с относительно четким контуром. На уровне верхней трети желудка между последним и образованием сохраняется тонкая прослойка. В средней трети желудка его передняя и задняя стенки утолщены до 3 см за счет распространения образования. В пилорическом отделе признаков вовлечения желудка не выявлено. Лимфоузлы не увеличены.

Для дальнейшего лечения переведен в РНПЦДОГ. При осмотре: состояние средней тяжести, при пальпации живота опухоль не пальпируется. Определяется болезненность при пальпации в эпигастральной области.

Общий анализ крови 21.05.2001 г. без особенностей. В биохимическом анализе повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 871 ед/л, в остальном без особенностей. Миелограмма из двух точек от 25.05.2001 г.: костный мозг богат клеточными элементами; мегакариоциты в большом количестве, активно функционируют, много свободно лежащих тромбоцитов. Незначительные черты мегалобластного кроветворения.

УЗИ брюшной полости 22.05.2001 г. На границе эпигастрия и мезогастрия слева (между средней линией и углом ободочной кишки) под передней брюшной стенкой определяется объемное образование солидной неоднородной структуры с хорошей васкуляризацией (объем 230 мл). Питающие сосуды из селезеночной артерии. Образование довольно хорошо дифференцируется с телом и хвостом поджелудочной железы, селезенкой и телом желудка. Нет данных о дифференцировке опухоли с ободочной кишкой и другими отделами желудка. Очевидно, имеет место опухолевой процесс, связанный с желудком.

УЗИ брюшной полости 7.06.2001 г. (4-е сутки блока АА): лимфоузлы у ворот левой почки в конгломерате? (до 2 см в диаметре). Лоцируемая ранее в эпигастрии слева опухолевая масса, дифференцирующаяся с печенью, поджелудочной железой, селезенкой и прорастающая стенку желудка с ее разрушением на протяжении по малой кривизне, уменьшилась в размерах до $81 \times 30 \times 56$ мм (было $85 \times 66 \times 82$ мм). По ходу левого бокового канала в брюшной полости визуализируется солидная веретенообразная структура на протяжении около 12 см диаметром 30–35 мм, что может соответствовать пораженному участку толстой кишки.

УЗИ малого таза 7.06.2001 г.: дополнительных образований, свободной жидкости, увеличенных лимфоузлов в полости малого таза на момент осмотра не выявлено. По органам малого таза без особенностей.

ФГДС 24.05 и 29.05.2001 г.: новообразование желудка, «язвенно-подобный тип». Взята биопсия из внутренней части опухоли. Цитология № 742 от 25.05.2001 г.: очаговые россыпи клеточных элементов злокачественной неходжкинской лимфомы беркиттоподобного типа, много функционально активных макрофагов. Пересмотр стекол-препаратов от 16.05.2001: фрагмент слизистой желудка с инфильтрацией клетками неходжкинской лимфомы

с дистрофическими и некробиотическими изменениями в клетках. Гистохимия клеток лимфомы № 1708 от 01.06.2001 г.: злокачественная неходжкинская лимфома типа Беркитта, В-клеточный иммунофенотип; CD3-, CD20+, CD79a+, TdT-.

Ликворограмма 30.05.2001 г.: белок 0,066 г/л, цитоз 3/3, микроскопия – небольшое количество эритроцитов, единичные моноциты.

Рентгенограмма органов грудной клетки (ОГК) 16.05.2001 г.: легочные поля, корни, синусы, органы средостения без видимых патологических изменений.

КТ брюшной полости 7.06.2001 г. По малой кривизне желудка стенка желудка утолщена до 3 см на протяжении 8 см., солидной гомогенной структуры. Связи с другими отделами ЖКТ, кишечником не определяется. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Органы брюшной полости и забрюшинного пространства без видимых патологических изменений.

КТ головного мозга 7.06.2001 г.: умеренная асимметрия тел боковых желудочков.

Клинический диагноз: Злокачественная неходжкинская лимфома типа Беркитта, В-клеточный иммунофенотип, малой кривизны желудка, 3 стадия. Группа риска R-3.

30.05.2001 г. начато лечение по протоколу NXL-BFM-90.

30.05–3.06.2001 г. проведена профазы по протоколу NXL-BFM-95.

4.06–9.06.2001 г. проведен блок АА: винкристин в/венно 2,0 мг, дексаметазон в/венно 17 мг/день – 1-5 дни, вепезид в/венно 340 мг, цитозар в/венно 1020 мг, метотрексат в/венно 1,72 гр, ифосфамид в/венно 6,8 гр; эндолумбально: метотрексат 6 мг, цитозар 15 мг, преднизолон 5 мг. Повторно препараты эндолумбально не вводились из-за выраженного менингизма.

26.06–1.07.2001 г. проведен блок ВВ: винкристин в/венно 2 мг, циклофосфан в/венно 1,7 гр, метотрексат в/венно 1,7 гр, адриамицин в/венно 85 мг; эндолумбально дважды: метотрексат 6 мг, цитозар 15 мг, преднизолон 5 мг.

17.07–21.07.2001 г. проведен блок СС: дексаметазон внутрь 34 мг/день – 1-5 дни, винкристин в/венно 2,0 мг, высокодозный цитозар в/венно 13,6 гр, вепезид в/венно 255 мг 1-3 дни; эндолумбально: метотрексат 6 мг, цитозар 15 мг, преднизолон 5 мг.

13.08–18.08.2001 г. проведен блок АА: винкристин в/венно 2,0 мг, дексаметазон внутрь 17 мг/день – 1-5 дни, вепезид в/венно 340 мг, цитозар в/венно 1020 мг, метотрексат в/венно 1,72 гр, ифосфамид в/венно 6,8 гр; эндолумбально: метотрексат 6 мг, цитозар 15 мг, преднизолон 5 мг.

11.09–16.09.2001 г. проведен блок ВВ: винкристин в/венно 2,0 мг, циклофосфан в/венно 1,7 гр, метотрексат в/венно 1,7 гр, адриамицин в/венно 85 мг; эндолумбально дважды: метотрексат 6 мг, цитозар 15 мг, преднизолон 5 мг.

4.10–8.10.2001 г. проведен шестой блок ПХТ СС: дексаметазон внутрь 35 мг/день – 1-5 дни, винкристин в/венно 2,0 мг, высокодозный цитозар в/венно 3,5 гр – 1-4 дни, вепезид в/венно 270 мг 1-3 дни; эндолумбально: метотрексат 6 мг, цитозар 15 мг, преднизолон 5 мг.

С целью контроля оценки эффективности лечения выполнено обследование.

УЗИ ОБП 24.10.2001 г. увеличение печени (правая доля КВР 171, ВНР 190), увеличение селезенки (124x41). Умеренные диффузные изменения печени. Реактивные изменения почек (отек паренхимы). Увеличенных лимфоузлов не выявлено.

24.10.2001 г. УЗИ органов малого таза: данных за наличие дополнительных образований, увеличенных лимфоузлов не выявлено (единичные левые подвздошные

до 8 мм, без признаков опухолевого роста).

ФГДС 24.10.2001 г.: звездчатый рубец в нижней трети желудка по малой кривизне. Взята биопсия из области рубца; гистология от 26.10.2001 г.: участки слизистой желудка с атрофией без опухоли в данном материале.

В последующие 9 лет больной чувствовал себя удовлетворительно, наблюдался по месту жительства. Специфическая терапия не проводилась.

КТ ОБП 25.10.2010 г.: паренхиматозные органы брюшной полости без структурной патологии. Патологически увеличенных лимфоузлов не выявлено.

УЗИ желудка с наполнением 29.10.2010 г.: в динамике уменьшились размеры печени (190-161), почек, селезенки. При проведении пробы с наполнением желудка локализовать остаточную опухоль не представляется возможным.

На основании проведенного обследования констатирована ремиссия. Выписан на диспансерное наблюдение.

Больной обследован в 2011 г. Кожные покровы чистые, геморрагического синдрома нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, тоны сердца ритмичные, ЧСС 72 в 1 мин., АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный.

Анализ крови 22.02.2011 г. Эр – $4,9 \cdot 10^{12}/л$, Нв – 155 г/л, лейкоциты – $5,5 \cdot 10^9/л$, э – 1, п – 3, с – 65, л – 27, м – 4, СОЭ – 5 мм/час. Общий белок – 72,3 г/л, мочевины – 6,4 ммоль/л, холестерин – 4,7 ммоль/л, билирубин общий – 9,2 мкмоль/л, прямой – 4,1 мкмоль/л, глюкоза – 4,93 ммоль/л.

ФГДС 25.02.2011 г. Слизистая пищевода розовая. В желудке слизь, слизистая гиперемирована, перистальтика прослеживается. Привратник и луковица 12-перстной кишки не изменены.

УЗИ ОБП 23.02.2011 г. правая доля – КВР 166 мм, левая доля – 62 мм. Эхоструктура среднезернистая, эхогенность повышена. Желчный пузырь S-образной формы, 82x26 мм, стенка 3 мм. Желчные протоки расширены, холедох 4 мм, портальная вена 11 мм. Размеры поджелудочной железы: головка 26 мм, тело 14 мм, хвост 15 мм. Эхогенность нормальная, контур волнистый. Почки не увеличены, в верхнем полюсе левой почки гипэхогенное округлое образование 31x22 мм. Селезенка 122x50 мм, эхоструктура однородная.

В связи с отсутствием признаков заболевания рекомендовано диспансерное наблюдение с осмотром гематолога ежеквартально.

Таким образом, в первом случае мы видим диагностическое несоответствие на первичном этапе диагностики, связанное с затруднением гистологической верификации, что повлекло за собой проведение неадекватной терапии. Диагноз был выставлен на этапе генерализации процесса, что повлекло за собой начало проведения профильной терапии спустя 8 месяцев от начала клинических проявлений.

Во втором случае имеет место своевременное установление диагноза при первичном обращении больного в лечебно-диагностическое учреждение, проведение адекватной ПХТ в соответствии с выставленным диагнозом. В результате у пациента в течение 10 последующих лет нет данных за наличие рецидива заболевания, что можно считать излечением.

Литература

1. Лечение беркиттоподобной лимфомы взрослых / Е.А. Барях [и др.] // Тер. архив. – 2005. – № 7. – С. 53-58.
2. Высокодозная терапия лимфомы Беркитта у больных старше 40 лет / С.К. Кравченко [и др.] // Тер. архив. – 2008. – № 7. – С. 9-18.
3. The non-Hodgkin's lymphomas / R. Munker [et al.] // From: Modern hematology, 2nd ed. – NY. – 2007. – P. 259-260.

Поступила 20.04.2011