

СЕМЕЙНАЯ АГРЕГАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

Д. Звягинцева¹,

Т. Семиглазова^{1,3}, доктор медицинских наук,

Л. Филатова¹, доктор медицинских наук,

Д. Курочкина¹,

А. Артемьева¹,

С. Кулева^{1,2}, доктор медицинских наук

¹НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

³Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

E-mail: childonco@gmail.ru

Семейная агрегация злокачественных лимфом встречается достаточно редко – всего в 0,7–3,0% случаев. Наиболее высока частота возникновения в одной семье (в парах родитель – ребенок и брат – сестра) неходжкинской лимфомы и лимфомы Ходжкина. Как правило, в данном случае заболевание отличается агрессивным течением и возникновением лимфом у детей в более раннем возрасте, чем у родителей. Приведены наблюдения агрегации семейных лимфом у пациентов, получавших лечение на базе НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

Ключевые слова: семейная агрегация злокачественных лимфом, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы.

В 2013 г. в России выявлено 24 829 новых случаев злокачественных лимфом, из них 11 858 – у мужчин и 12 971 – у женщин. В структуре злокачественных новообразований у взрослых на долю лимфом приходится 9,3%, у детей – 18% [1]. В мировой литературе крайне мало материала, касающегося семейной агрегации злокачественных лимфом. По данным только 1 популяционного исследования, среди родственников I степени родства больных с лимфомами частота семейной агрегации злокачественных лимфом составила 0,7%. Наиболее высока частота возникновения неходжкинских лимфом (НХЛ) и лимфом Ходжкина (ЛХ) среди кровных родственников в парах родитель–ребенок и брат–сестра [3–6].

Целью данной публикации явилась демонстрация очень редких клинических наблюдений семейных лимфом у больных, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Т., 49 лет, считает себя больной с сентября 2012 г. При поступлении в химиотерапевтическое отделение НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова предъявляла жалобы на увеличение шейных лимфатических узлов (ЛУ) и чувство онемения в правой верхней конечности.

С целью верификации диагноза пациентке выполнена биопсия левого шейного ЛУ, морфологическая картина (рис. 1) и иммунофенотип которого соответствовали классической ЛХ (нодулярный склероз, G1). Для уточнения морфологического варианта лимфомы

на срезах с парафинового блока было проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием антител к CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CD30, CD43, PAX5, LCA и EMA: CD30, PAX5 и EMA маркировали мембрану цитоплазмы клеток; с остальными маркерами реакции в опухолевых клетках были негативными.

Комплексное обследование выявило у пациентки поражение левых надключичных, подмышечных и внутригрудных ЛУ (рис. 2, а), что укладывалось в диагноз ЛХ ПА стадии, осложнившейся флеботромбозом левой внутренней яремной, левой подключичной и брахиоцефальной вен.

На фоне 4 циклов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ABVD (винбластин – 6 мг/м² в 1-й, 15-й дни; дакарбазин – 375 мг/м² в 1–15-й дни; блеомицин – 10 мг/м² в 1-й, 15-й дни; доксорубицин 25 мг/м² в 1-й, 15-й дни) клинически пациентка отмечала улучшение самочувствия и полное исчезновение левых надключичных ЛУ. При этом регресс средостенных ЛУ на 30% сопровождался увеличением метаболической активности по данным совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) на 32%. В связи с отсутствием ответа на индукционную ПХТ пациентке был проведен 1 цикл ПХТ 2-й линии по схеме DHAP (дексаметазон – 30 мг/м² в 1–4-й дни; цисплатин – 100 мг/м² в 1-й день, цитозар – по 2000 мг/м² дважды во 2-й день) с последующим аферезом стволовых клеток периферической крови. Далее было проведено еще 2 цикла ПХТ по схеме ICE (этопозид – 100 мг/м² в 1–3-й дни, ифосфамид –

5000 мг/м² во 2-й день, карбоплатин – 800 мг/м² во 2-й день). В результате лечения был достигнут полный регресс периферических ЛУ и частичный регресс внутригрудных ЛУ без признаков метаболической активности (см. рис. 2, б).

С целью консолидации ремиссии проведена лучевая терапия на область средостения в суммарной очаговой дозе (СОД) 32 Гр.

В настоящее время у пациентки сохраняется ремиссия в течение 2 лет.

Пациент Н., 16 лет (сын пациентки Т., 49 лет). Мальчик рос и развивался в соответствии с возрастом, соматически был здоров. Родители ребенка профессиональных вредностей не имели. Старший ребенок (девочка) с 6 лет страдает благоприятной формой хронической тромбоцитопенической пурпуры.

Пациент заболел на несколько месяцев раньше мамы. С февраля 2012 г. его стал беспокоить сухой кашель, по поводу чего он получал симптоматическую и антибактериальную терапию с временным улучшением самочувствия. В апреле кашель и слабость резко усилились. По данным рентгенограммы органов грудной клетки, выполненной пациенту по месту жительства, выявлено увеличение тени средостения. В городском туберкулезном диспансере диагноз туберкулеза был исключен. Мама подростка обратилась к онкологу, который рекомендовал выполнить КТ органов грудной клетки. В результате обследования было обнаружено увеличение всех групп внутригрудных ЛУ – 120,0×140,0 мм (рис. 4, а).

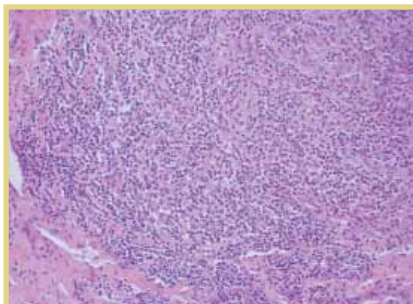


Рис. 1. Клиническое наблюдение №1; пациентка Т., 49 лет (мать); классическая ЛХ, нодулярный склероз, Gi; окраска гематоксилином и эозином; ×200

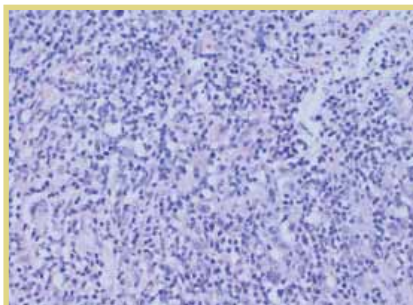


Рис. 3. Клиническое наблюдение №1. Пациент Н., 16 лет (сын); классическая ЛХ, нодулярный склероз, GiII; окраска гематоксилином и эозином, ×200

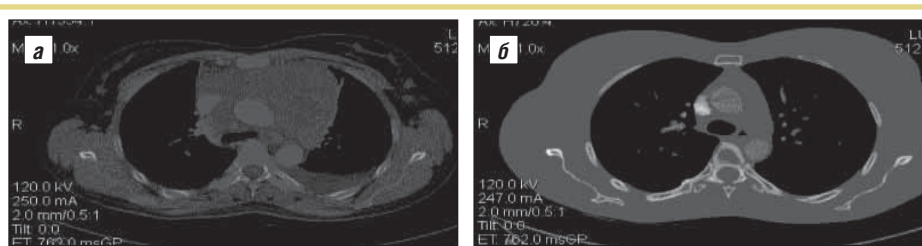


Рис. 2. Клиническое наблюдение №1. Пациентка Т., 49 лет (мать); а – до лечения: в верхнем отделе переднего средостения визуализируется конгломерат внутригрудных ЛУ, общими размерами 134×134×110 мм; б – после лечения: регресс конгломерата внутригрудных ЛУ до 52×22 мм

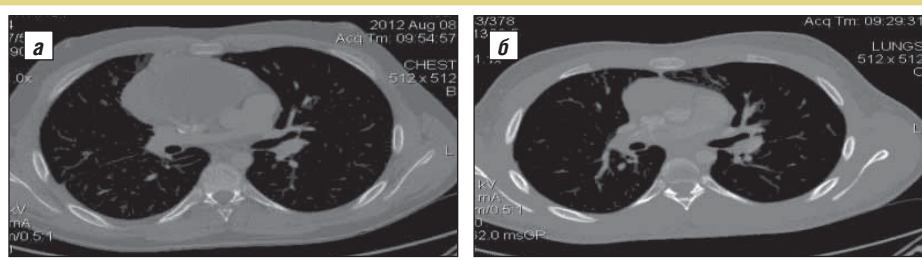


Рис. 4. Клиническое наблюдение №1; пациент Н., 16 лет (сын); КТ грудной клетки (до лечения): а – в переднем средостении определяется конгломерат увеличенных, сливающихся ЛУ паратрахеальной, паравазальной, трахеобронхиальной групп, общими размерами не менее 110×60×135 мм; верхняя полая вена, верхняя плечеголовная вена, плечеголовная артерия проходят между узлами, прослеживаются отчетливо; б – после лечения: значительное уменьшение размеров внутригрудных ЛУ; визуализируются паравазальные ЛУ, размерами до 18×15 мм, паратрахеальные и трахеобронхиальные ЛУ размерами до 12 мм, бронхолегочные ЛУ справа, размерами до 14×11 мм; в переднем средостении – ЛУ, размерами 33×25 мм

Далее пациент был направлен районным онкологом в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с диагнозом лимфопролиферативного заболевания. В отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей больному выполнена видеоторакоскопия с медиастинобиопсией и поставлен диагноз классической ЛХ (нодулярный склероз, GII); см. рис. 3, 4. По данным ИГХ-исследования, анализ на маркеры LCA, CD3, CD20, CD15, ЕМА дал отрицательный результат, тогда как CD30 маркировали мембрану цитоплазмы клеток.

После комплексного обследования пациенту по поводу ЛХ IIA стадии с поражением правых подключичных и средостенных ЛУ проведено 4 цикла ПХТ в альтернирующем режиме по схемам VBVP (винбластин – 6 мг/м² в 1-й, 8-й дни; этопозид – 100 мг/м² в 1–5-й дни; блеомицин – 10 мг/м² 1-й день и преднизолон – 40 мг/м² в 1–8-й дни) и АВВД. В результате 2 циклов цитостатической терапии был отмечен регресс ЛУ переднего средостения на 40%, а после завершения интенсивной фазы лечения достигнута частичная ремиссия (см. рис. 4, б).

С целью консолидации ремиссии в декабре 2012 г. проведена лучевая терапия на шейно-надключичные ЛУ с 2 сторон в СОД 22 Гр и на внутригрудные ЛУ в СОД 36–38 Гр. В настоящее время, по данным ПЭТ-КТ, признаков метаболической активности в остаточных внутригрудных ЛУ нет. У пациента сохраняется ремиссия в течение 2 лет.

Клиническое наблюдение №2

Пациентка Н., 56 лет, считает себя больной с мая 2013 г., когда отметила резкое снижение аппетита, снижение массы тела и появление болей в эпигастриальной области, по поводу которых ей было выполнено УЗИ органов брюшной полости. Затем по поводу «лимфаденопатии брыжейки» пациентка продолжила обследование в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова: по данным КТ органов брюшной полости был диагностирован конгломерат внутрибрюшных ЛУ размерами 78×51 мм (рис. 5), по данным фиброгастродуоденоскопии – в субкардиальном отделе желудка язвенный дефект размерами 80 мм под фибрином с отечными, валикообразными краями с переходом инфильтрации на область кардии. С целью верификации диагноза выполнена биопсия язвенного дефекта, морфологическая картина и иммунофенотип которого соответствова-

ли диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (рис. 6).

При ИГХ-исследовании в клетках опухоли желудка выявлена позитивная экспрессия с антителами к LCA, CD20, CD79a, bcl2, CD10. С маркерами CD3, панСК, циклин D1 реакции в опухолевых клетках были негативными. Экспрессия Ki67 фиксировалась в >80% опухолевых клеток (рис. 7).

В отделении химиотерапии больной по поводу НХЛ IVA стадии с поражением желудка и забрюшинных ЛУ проведено 4 цикла ПХТ по схеме R-СНОР (ритуксимаб – 375 мг/м² в 1-й день, циклофосфамид – 750 мг/м² в 1-й день, доксорубицин – 50 мг/м² в 1-й день, винкристин – 1,4 мг/м² в 1-й день, преднизолон – 40 мг/м² внутрь в 1–5-й дни). На фоне специфической терапии отмечен регресс забрюшинных ЛУ на 50% (размеры конгломерата уменьшились с 78×51 до 38×36 мм). После еще 2 циклов ПХТ достигнут полный регресс язвенного дефекта тела желудка, однако размеры забрюшинных ЛУ оставались прежними. В ноябре 2013 г. выполнена лапароскопическая биопсия забрюшинного ЛУ. В полученном материале опухолевых клеток не обнаружено.

В настоящее время у пациентки сохраняется ремиссия.

Пациент П., 16 лет (сын пациентки Н., 56 лет), считает себя больным с августа 2011 г., когда впервые отметил увеличение шейных ЛУ. Обратился к хирургу по месту жительства и по поводу «шейного лимфаденита» получал антибактериальную терапию с временным улучшением состояния. В декабре 2012 г. пациент вновь почувствовал резкое увеличение шейных ЛУ, появился сухой кашель; снижение массы тела составило 20 кг, по поводу чего самостоятельно обратился в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Пациенту была выполнена эксцизионная биопсия шейного ЛУ. Полученный материал был представлен крупным ЛУ с фиброзными прослойками, разделяющими его на крупные нодулы со смешанноклеточным инфильтратом, среди которого имелись диагностические клетки Ходжкина и Штернберга (рис. 8).

При ИГХ-исследовании опухолевых клеток в реакции к антителам LCA, CD3, CD20 и ЕМА не обнаружено, тогда как CD30 маркировали цитоплазму Гольджи.

Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип представленного материала (см. рис. 8, 9)

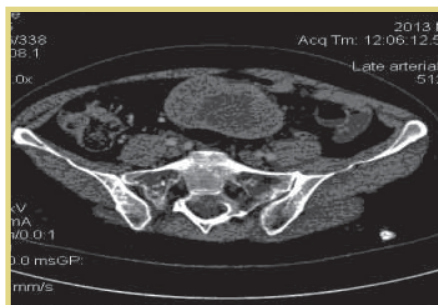


Рис. 5. Клиническое наблюдение №2; пациентка Н., 56 лет (мать); КТ органов брюшной полости; до лечения: конгломерат внутрибрюшных ЛУ, размерами 78×51 мм

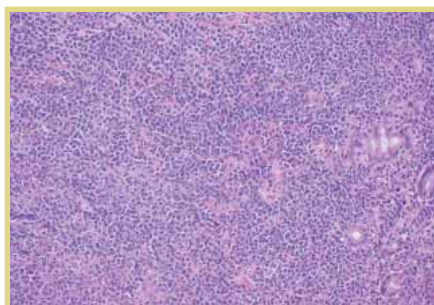


Рис. 6. Клиническое наблюдение №2; пациентка Н., 56 лет (мать); диффузная крупноклеточная лимфома с поражением желудка; окраска гематоксилином и эозином; ×200

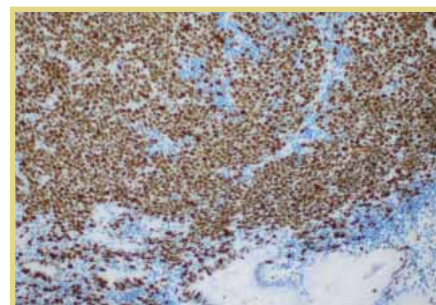


Рис. 7. Клиническое наблюдение №2; пациентка Н., 56 лет (мать); диффузная крупноклеточная лимфома с поражением желудка; экспрессия Ki67 в >80% опухолевых клеток

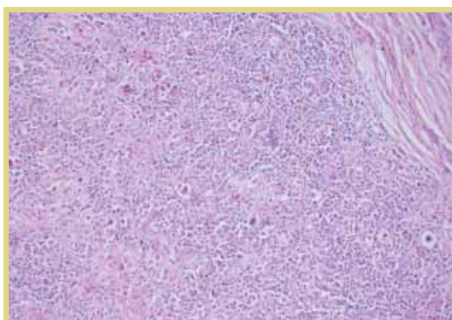


Рис. 8. Клиническое наблюдение №2; пациент П., 16 лет (сын); классическая ЛХ, нодулярный склероз, G1; окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$

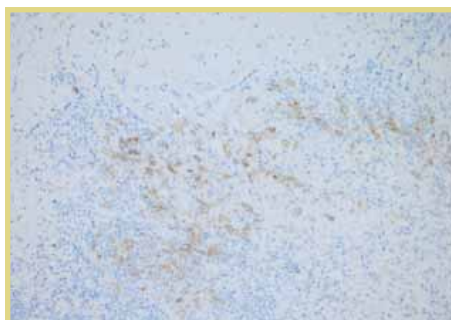


Рис. 9. Клиническое наблюдение №2; пациент П., 16 лет (сын); классическая ЛХ, нодулярный склероз, G1; CD30-позитивные диагностические клетки; $\times 400$

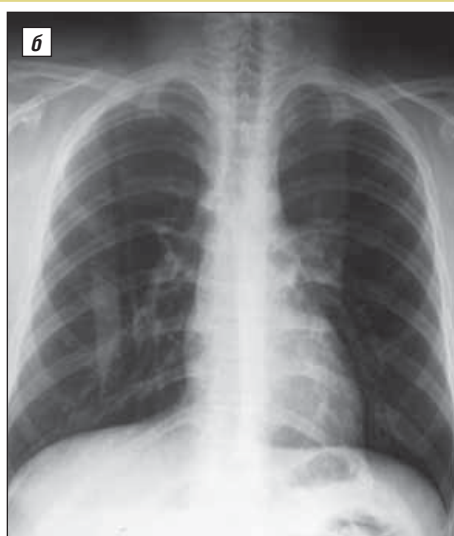
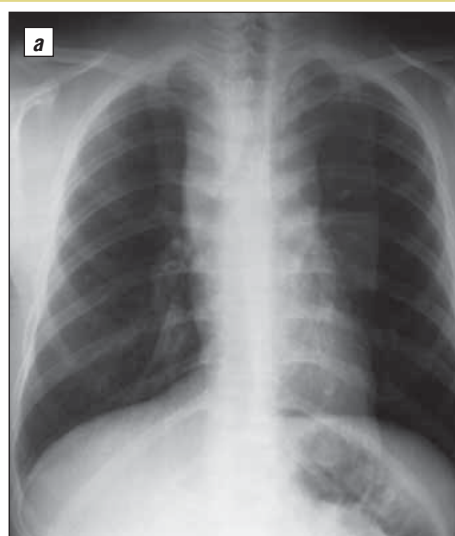


Рис. 10. Клиническое наблюдение №2; пациент П., 16 лет (сын); обзорная рентгенограмма органов грудной клетки: а – до лечения: двустороннее расширение средостения вследствие наличия конгломерата увеличенных паратрахеальных, бронхопультмональных и средостенных ЛУ; б – после лечения: выраженный регресс (на 80%) конгломерата увеличенных паратрахеальных, бронхопультмональных и средостенных ЛУ

полностью соответствовали классической ЛХ (нодулярный склероз, G1).

В отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова больному по поводу ЛХ III/IV стадии с поражением шейно-надключичных, подмышечных ЛУ с 2 сторон, внутригрудных ЛУ, селезенки была начата ПХТ по схеме ВЕАСОРР-базовый (циклофосфамид – 650 мг/м² в 1-й день, доксорубин – 25 мг/м² в 1-й день, этопозид – 100 мг/м² в 1–3-й дни, прокарбазин – 100 мг/м² внутрь в 1–7-й дни, преднизолон – 40 мг/м² внутрь в 1–14-й дни, винкристин – 1,4 мг/м² на 8-й день, блеомицин – 10 мг/м² на 8-й день). После 1-го курса ПХТ отмечен регресс периферических и внутригрудных ЛУ на 50%. Интенсивная фаза лечения была завершена после 6 циклов ПХТ по схеме ВЕАСОРР-базовый (рис. 10).

С целью консолидации ремиссии пациенту была проведена лучевая терапия на зоны первичного пораже-

ния: на шейно-надключичные, подмышечные ЛУ с 2 сторон – в СОД 27 Гр, на внутригрудные ЛУ – в СОД 27 Гр, на парааортальные ЛУ и селезенку – в СОД 24 Гр. В результате комбинированной химиолучевой терапии достигнута полная ремиссия, которая сохраняется и по настоящее время.

Выделяют множество этиологических факторов развития злокачественных лимфом: инфицирование вирусом Эпштейна–Барр, лимфоцитарным вирусом 1-го типа, *Helicobacter pylori* и, возможно, вирусом гепатита С; наследуемые генетические нарушения в иммунной системе; воздействия канцерогенных факторов окружающей среды и т.д. Большое значение в этиологии и патогенезе злокачественных лимфом придается нарушениям клеточного и гуморального иммунитета. Существует причинная взаимосвязь между иммунодефицитными состояниями и развитием злокачественной лимфомы. Частота злокачественных опухолей у больных с иммунодефицитными состояниями (атаксия-телеангиэктазия, синдромы Вискотта–Олдрича, Блума, гаммаглобулинемия) в 10 тыс. раз превышает таковую в общей популяции и ассоциируется с повышенной частотой возникновения лимфом [2, 6, 7].

Семейная предрасположенность тоже играет далеко не последнюю роль в развитии злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. По данным мировой литературы, семейная агрегация данной патологии встречается в 0,7–3,0% случаев. Из цитогенетических нарушений в основном регистрируются количественные и структурные изменения в 14, 8, 3, 11-й и 7-й парах хромосом, включая транслокации длинного плеча 11-й и 14-й хромосом и трисомии 3-й и 18-й хромосом [10, 14]. Злокачественные лимфомы, возникающие в последующих поколениях, отличаются более агрессивным течением и возникают в более раннем возрасте. Несмотря на успехи современной онкологии и гематологии в лечении злокачественных лимфом, вопросы, касающиеся причин их возникновения, пока продолжают оставаться открытыми.

Литература

1. Беляев А.М., Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе. 2-й вып. / СПб, 2015.
2. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Эпидемиология и биология неходжкинских лимфом // Практическая онкология. – 2004; 5 (3): 163.
3. Бобынцева О.В., Болдинова Е.О., Иванов В.П. и др. Анализ уровня спонтанного мутагенеза на разных стадиях злокачественных лимфом // Applied and fundamental research. – 2015; 1: 76–9.

4. de Haan L., Loves S., Daenen S. Familial Aggregation of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) // A Case Report, Hereditary Cancer in Clinical Practice. – 2006; 4 (3): 136–9.
5. Adler B., Barchana M., Ben Yehuda D. et al. The incidence of lymphoma in first-degree relatives of patients with Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma // Cancer. – 2000; 88: 2357–66.
6. Adami H., Chang E., Glimelius B. et al. Family History of Hematopoietic Malignancy and Risk of Lymphoma // J. National Cancer Institute. – 2005; 97 (19).
7. Dancey J., Cheson B., Chiu B. et al. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma // Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program). – 2002; 241 (62).
8. Harris N., Jaffe E., Stein H. Pathology and genetics of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Classification of Tumours, Vol. 3 IARC WHO Classification of Tumours. – 2001; 3: 351.
9. Kari V., Nambiar M., Raghavan S. Chromosomal translocations in cancer // Biochim. Biophys. Acta. – 2008; 2: 139–52.
10. Gail M., Goldin L., Gridley G. et al. Familial Aggregation of Hodgkin Lymphoma and Related Tumors // Cancer. – 2004; 100 (9): 1902–8.
11. Czene K., Hemminki K., Li X. Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics // Cancer. – 2004; 108: 109–14.
12. Carrington M., Goldstein A., Harty L. et al. HLA-DR, HLA-DQ, and TAP genes in familial Hodgkin disease // Blood. – 2002; 99: 690–3.
13. Hemminki K., Czene K. Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer Database // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2002; 11: 1638–44.
14. Cfan W., Rosenvald A., Wright G. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma // N. Engl. J. Med. – 2002; 364: 1937–47.
15. Armitage J., Alizadeh A., Chan W. et al. The t(14;18) defines a unique subset of diffuse large B-cell lymphoma with a germinal center B-cell gene expression profile // Blood. – 2002; 99: 2285–90.

FAMILIAL AGGREGATION OF MALIGNANT LYMPHOMAS

***D. Zvyagintseva*¹; *T. Semiglazova*^{1,3}, MD; *L. Filatova*¹, MD; *D. Kurochkina*¹; *A. Artemyeva*¹; *S. Kuleva*^{1,2}, MD**

¹*N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg*

²*Saint Petersburg State Pediatric Medical University*

³*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg*

Familial aggregation of malignant lymphomas is encountered rather commonly – only in 0.7–3.0% of cases. The incidence of non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma in one family (in parent-child and brother-sister pairs) is highest. In this case, the disease is generally characterized by the aggressive course and more frequent occurrence of the lymphomas in younger infants than in their parents. The paper describes cases of aggregation of familial lymphomas in the patients who have been treated at the N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation.

Key words: familial aggregation of malignant lymphomas; Hodgkin lymphoma; non-Hodgkin lymphomas.