

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-122-131>

Фолликулярная лимфома педиатрического типа: обзор литературы и представление редкого клинического случая

А.С. Волкова¹, Т.Т. Валиев^{1,2}, Д.С. Абрамов³, А.В. Тараканова³, А.А. Оджарова¹, Ю.Е. Рябухина⁴, П.А. Зейналова^{2,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Фолликулярная лимфома является одной из наиболее часто встречающихся неходжкинских лимфом у взрослых. Одним из достаточно редких вариантов фолликулярной лимфомы является фолликулярная лимфома педиатрического типа. Данный вариант, несмотря на название, диагностируется не только у детей, но и среди молодых взрослых. Для фолликулярной лимфомы педиатрического типа свойственны ранние (I, II) стадии, отсутствие или слабая экспрессия BCL2, преимущественное отсутствие транслокации t(14;18)(q32;q21). Тактика лечения широко варьирует от радикального хирургического удаления опухоли с последующим наблюдением до химиоиммунотерапии с ритуксимабом.

В настоящей статье приводится клиническое наблюдение распространенной фолликулярной лимфомы педиатрического типа (III стадия) у больного 5 лет. С использованием комбинированного подхода к лечению (проведение операции с последующей иммунохимиотерапией) удалось достичь полного метаболического ответа, который сохраняется больше года.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, фолликулярная лимфома педиатрического типа, онкология, гематология, диагностика, лечение, иммунохимиотерапия, хирургия

Для цитирования: Волкова А.С., Валиев Т.Т., Абрамов Д.С. и др. Фолликулярная лимфома педиатрического типа: обзор литературы и представление редкого клинического случая. Онкогематология 2024;19(3):122–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-122-131>

Pediatric follicular lymphoma: literature review and presentation of a rare clinical case

A.S. Volkova¹, T.T. Valiev^{1,2}, D.S. Abramov³, A.V. Tarakanova³, A.A. Odzharova¹, Yu.E. Ryabukhina⁴, P.A. Zeynalova^{2,4}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117197, Russia;

⁴Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Follicular lymphoma is one of the most common non-Hodgkin's lymphomas in adults. One of the rather rare variants of follicular lymphoma is pediatric follicular lymphoma. This variant, despite the name, is diagnosed not only in children, but also among young adults. Pediatric follicular lymphoma is characterized by early (I, II) stages, the absence or weak BCL2 expression, and the predominant absence of t(14;18)(q32;q21) translocation. Treatment tactics vary widely from radical surgical tumor resection with subsequent follow-up to chemoimmunotherapy with rituximab.

This article presents a clinical case of advanced pediatric follicular lymphoma (stage III) in a 5-year-old patient. Using a combined treatment approach (surgery followed by immunochemotherapy) allowed to achieve a complete metabolic response which lasts more than a year.

Keywords: follicular lymphoma, pediatric type follicular lymphoma, oncology, hematology, diagnosis, treatment, immunochemotherapy, surgery

For citation: Volkova A.S., Valiev T.T., Abramov D.S. et al. Pediatric follicular lymphoma: literature review and presentation of a rare clinical case. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):122–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-122-131>

Введение

Фолликулярная лимфома (ФЛ) составляет до 35 % всех неходжкинских лимфом у взрослых и до 70 % среди индолентных лимфом. Как правило, медиана возраста на момент диагностики составляет 65 лет, однако описаны случаи развития заболевания и в более раннем возрасте. Так, индийская исследовательская группа описала ФЛ в группе из 28 пациентов в возрасте от 18 до 40 лет. Заболевание характеризуется длительным индолентным течением, а также, несмотря на достигнутые успехи в терапии ФЛ, неизбежным наступлением рецидива [1].

Для больных ФЛ наиболее характерна картина асимптомной, длительно персистирующей лимфаденопатии. Часто (примерно у 70 % пациентов) отмечается вовлечение костного мозга. В-симптомы, а также повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) встречаются редко – менее чем в 20 % случаев. При ФЛ возможно поражение как нодальных, так и экстра nodальных зон. Одной из особых локализаций ФЛ является тонкий кишечник, в случае его изолированного вовлечения ФЛ характеризуется благоприятным прогнозом [2].

Морфологическая картина при ФЛ представлена прежде всего утратой нормальной архитектоники лимфатического узла с формированием нодулоподобных структур опухолевыми клетками. Неопластические клетки представлены centrocytes (от небольшого до среднего размеров) и centroblasts (крупные клетки). Согласно классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2022), в основе определения цитологического типа при ФЛ лежат число centroblasts и наличие/отсутствие centrocytes (табл. 1) [3, 4].

Иммуногистохимические особенности ФЛ представлены экспрессией поверхностных иммуноглобулинов (IgM, IgD, IgG), В-линейных антигенов (CD19, CD20, CD22, CD79a). Высокоспецифична экспрессия антигена BCL2, также возможна вариабельная экспрессия CD10, BCL6. Пролиферативная активность, анализируемая по маркеру Ki-67, вариабельна: так, при цитологических типах 1–2 Ki-67 составляет менее 20 %, а при цитологическом типе 3 – от 40 до 90 % [5, 6].

Не менее чем у 85 % пациентов с ФЛ определяется транслокация t(14;18)(q32;q21), что приводит к гиперэкспрессии BCL2, относящегося к семейству белков, ингибирующих апоптоз. Важно отметить, что данная

транслокация выявляется также у небольшого числа здоровых людей, но к развитию заболевания не приводит. Всего у 5 % пациентов транслокация t(14;18)(q32;q21) является единственным генетическим событием: считается, что в патогенетической цепи развития ФЛ их должно быть несколько. Так, практически у всех пациентов с ФЛ выявляются изменения в генах, регулирующих эпигенетические процессы. Наиболее часто такие изменения представлены мутациями в генах, модифицирующих хроматин (*KMT2D*, *CREBBP*, *EZH2*) [7].

Таблица 1. Диагностические критерии цитологических типов фолликулярной лимфомы

Table 1. Diagnostic criteria for cytological types of follicular lymphoma

Тип Type	Доля центробластов, % Proportion of centroblasts, %	Центроциты Centrocytes
1	0–5	Отсутствуют Absent
2	6–15	Отсутствуют Absent
3A	>15	Есть Present
3B	>15	Отсутствуют Absent

Одной из особенностей ФЛ, влияющей на тактику лечения и прогноз заболевания, является возможность трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому. С течением ФЛ вероятность развития этого события увеличивается на 2 % каждый год. Трансформацию можно заподозрить при развитии быстро прогрессирующей лимфаденопатии, появлении экстра nodальных очагов, В-симптомов, гиперкальциемии, нарастании уровня ЛДГ и отсутствии ответа на инициальную терапию [2].

В настоящее время подходы к терапии ФЛ разнообразны и зависят преимущественно от активности опухолевого процесса (распространенности заболевания, максимальных размеров лимфатических узлов, наличия экстра nodальных очагов и В-симптомов, биохимической активности опухоли). Тактика ведения больных с низкой активностью опухолевого процесса включает динамическое наблюдение (преимущественно у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями), лучевую терапию (при локальных стадиях

заболевания), монотерапию ритуксимабом [5]. Важно отметить, что выживаемость пациентов с ФЛ значительно повысилась с внедрением в схемы терапии ритуксимаба. Так, по данным С. Sarkozy и соавт., в эпоху применения ритуксимаба 10-летняя общая выживаемость больных ФЛ составляет 80 %. И с учетом низкой токсичности этого препарата рекомендовано его использование в рамках поддерживающей терапии после завершения основного этапа лечения [8].

В свою очередь, у больных с высокой активностью опухолевого процесса предпочтительным методом лечения является иммунохимиотерапия, представленная комбинацией ритуксимаба с различными схемами препаратов: СНОР (циклофосфамид, доксорубин, преднизолон, винкристин), СVP (циклофосфамид, винкристин, преднизолон), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон). Высокие показатели выживаемости были получены Р. Mondello и соавт. при сравнительной оценке 2 режимов терапии: R-B (ритуксимаб, бендамустин) и R-СНОР (ритуксимаб, схема СНОР). При полученном равном числе ремиссий (97 и 96 % соответственно) у пациентов группы R-B частота нежелательных явлений была ниже: значитель-

но реже отмечалось развитие гематологической токсичности, инфекционных осложнений, периферической полинейропатии, кожной токсичности. Полученные данные позволяют применять схему R-B в качестве 1-й линии терапии [9].

Фолликулярная лимфома педиатрического типа (ФЛП) представляет собой клинически, морфоиммунологически и цитогенетически особый вариант ФЛ (табл. 2).

Наиболее часто ФЛП диагностируется у детей в возрасте от 11 до 17 лет, однако в литературе описаны случаи заболевания как у детей раннего возраста, так и среди взрослой популяции больных. Так, А. Jt Louis-saint и соавт. описали 26 случаев ФЛП у пациентов в возрасте от 4 до 60 лет. Важно подчеркнуть, что подтверждение диагноза ФЛП определяет не возрастная группа пациента, а совокупность характеристик, полученных при проведении гистологического, иммуногистохимического и цитогенетического исследований [10].

Фолликулярная лимфома педиатрического типа представлена преимущественно локализованными (I, II) стадиями заболевания, до 80 % случаев — с вовлечением лимфатических узлов области головы и шеи,

Таблица 2. Сравнительная характеристика «классической» фолликулярной лимфомы и фолликулярной лимфомы педиатрического типа

Table 2. Comparative characteristics of the "classical" follicular lymphoma and pediatric type follicular lymphoma

Признак Characteristic	Фолликулярная лимфома педиатрического типа Pediatric type follicular lymphoma	«Классическая» фолликулярная лимфома "Classical" follicular lymphoma
Возраст Age	До 25 лет (как правило) Under 25 years (usually)	Старше 30 лет Over 30 years
Пол Gender	Мужской: женский 10:1 Male: female 10:1	В равной степени Equal
Распространенность в дебюте заболевания Prevalence of the disease at the onset	Локализованные стадии (I, II) Localized stages (I, II)	Чаше распространенные стадии (III, IV) Advanced stages (III, IV)
Экстранодальное вовлечение Extranodal involvement	Редко Rare	Часто, преимущественно костный мозг Often (bone marrow mostly)
Гистологические характеристики Histological features	Агрегаты атипичных бластоидных клеток с фолликулярным паттерном с картиной «звездного неба» Aggregates of atypical blastoid cells with a follicular pattern with a "starry sky" pattern	Центроциты, центробласты Centrocytes, centroblasts
Иммуногистохимические и цитогенетические особенности Immunohistochemical and cytogenetic features	Утрата экспрессии BCL2, отсутствие реаранжировки BCL2, BCL6 Loss of BCL2 expression, lack of BCL2, BCL6 rearrangement	Стойкая экспрессия BCL2, наличие транслокации t(14;18)(q32;q21), до 15 % — перестройка гена BCL6 Expression of BCL2, presence of t(14;18)(q32;q21) translocation, up to 15 % — BCL6 gene rearrangement
Генетический профиль Genetic features	Отсутствие мутации в эпигенетических регуляторах Absence of mutation in epigenetic regulators	Наличие мутаций в регуляторах эпигенеза The presence of mutations in the epigenesis regulators
Исход заболевания и прогноз Disease outcome and prognosis	Прогноз заболевания благоприятный с минимальной вероятностью рецидива The disease prognosis is favorable with a minimal probability of relapse	Интермиттирующее течение болезни с чередованием рецидивов и ремиссий Intermittent course of the disease with alternating relapses and remissions

в 5–10 % случаев — с поражением подмышечных или паховых лимфатических узлов. Значительно реже, чем при «классической» ФЛ, отмечается наличие экстранодальных очагов — описаны случаи поражения яичек, органов брюшной полости, костного мозга [11–14].

Морфологическая картина ФЛП часто представлена цитологическим типом 3В, однако в некоторых случаях при гистологическом исследовании центробласты отсутствуют, а вместо них выявляются бластоидные клетки среднего размера. Иммуногистохимические характеристики ФЛП представлены экспрессией CD10, BCL6, CD20 и CD79a. Как правило, для ФЛП не характерна реаранжировка гена *BCL2*, но в небольшом количестве случаев описана экспрессия белка BCL2 с низкой интенсивностью. Как правило, экспрессия BCL2 чаще встречается у пациентов старше 12 лет с распространенными стадиями заболевания [15, 16].

Для ФЛП характерна высокая пролиферативная активность — индекс Ki-67 составляет не менее 30 %, а в большинстве случаев — от 40 до 90 %. Экспрессия MUM1/IRF4 обычно не выявляется, однако в литературе описаны случаи MUM1-позитивной ФЛП: так, Q. Liu и соавт. описали 8 случаев ФЛП с вовлечением кольца Пирогова–Вальдейера с выявленной в 100 % экспрессией MUM1 [17]. В 2019 г. был описан новый характерный для ФЛП маркер — *FOXP-1*, относящийся к семейству транскрипционных факторов FOX

и регулирующий развитие и функционирование клеток В-линейной природы [18].

Одна из основных цитогенетических особенностей ФЛП — отсутствие транслокации t(14;18)(q32;q21). Также в отличие от «классической» ФЛ для ФЛП не характерны мутации в эпигенетических модификаторах *CREBBP*, *EZH2* и *KMT2D*. В недавних исследованиях геномного ландшафта ФЛП показано наличие мутаций в генах *TNFRSF14*, *MAP2K1* и *IRF8*, регулирующих процессы клеточной пролиферации и дифференцировки [19].

Подходы к терапии ФЛП с учетом редкой встречаемости данного варианта заболевания, преимущественно представленного локализованными формами, не разработаны. В мировой литературе описаны различные подходы — от хирургического иссечения пораженных лимфатических узлов с последующим наблюдением до использования лучевой терапии, иммунотерапии ритуксимабом, полихимиотерапии (преимущественно R-CHOP-подобных схем) как в монорежиме, так и в комбинации данных опций (табл. 3). Важно понимать, что в отличие от «классической» ФЛ, характеризующейся индолентным течением с неизбежным развитием рецидива, при ФЛП возможно наступление долгосрочной ремиссии.

С учетом достаточно редкой встречаемости ФЛП (1 % всех неходжкинских лимфом у детей, обычно представлена локализованными стадиями заболевания

Таблица 3. Подходы к терапии фолликулярной лимфомы педиатрического типа

Table 3. Treatment approaches for pediatric type follicular lymphoma

Исследование Trial	Число пациентов Number of patients	Терапия Treatment	Результат лечения Result
Y. Liu и соавт., 2021 [20] Y. Liu et al., 2021 [20]	2	Иссечение образования с последующей наблюдательной тактикой Excision of the tumour followed by observational tactics	Длительность наблюдения от 10 до 25 мес. Оба пациента наблюдаются без признаков рецидива The follow-up duration from 10 to 25 months. Both patients are observed without signs of relapse
E. Smyth и соавт., 2019 [21] E. Smyth et al., 2019 [21]	1	Лучевая терапия суммарной очаговой дозой 36 Гр Radiotherapy, cumulative doze 36 Gy	Полный метаболический ответ, сохраня- ющийся более 6 мес Complete metabolic response lasting more than 6 months
I. Oschlies и соавт., 2010 [22] I. Oschlies et al., 2010 [22]	25	Полихимиотерапия (NHL-BFM 90, NHL-BFM 95 и B-NHL BFM 04) Polychemotherapy (NHL-BFM 90, NHL-BFM 95 и B-NHL BFM 04)	5-летняя общая выживаемость 96 ± 4 % 5-year overall survival 96 ± 4 %
R. Kumar и соавт., 2011 [23] R. Kumar et al., 2011 [23]	6	Полихимиотерапия (R-CHOP, R-CVP), лучевая терапия, радиоиммунотерапия (ибритумомаб тиуксетан) Polychemotherapy (R-CHOP, R-CVP), radiotherapy, radioimmunotherapy (ibritumomab tiuxetan)	Бессобытийная выживаемость 83 % (длительность наблюдения 34 мес) Event-free survival 83 % (follow-up — 34 months)

Примечание. R-CHOP — ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, преднизолон, винкристин; R-CVP — ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон.

Note. R-CHOP — rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone, vincristine; R-CVP — rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone.

с вовлечением шейных лимфатических узлов) каждое новое клиническое наблюдение представляет несомненный интерес с точки зрения подходов к диагностике и выбору тактики лечения.

Клинический случай

Больной III., 5 лет, — ребенок от 1-й беременности, 1-х самостоятельных родов на 37-й неделе. Рост при рождении 47 см, масса 2750 г. Рос и развивался по возрасту, отмечались частые острые респираторные вирусные инфекции (до 7 раз в год). Наследственность по онкологическим заболеваниям отягощена: у деда по линии отца — рак предстательной железы, у прабабушки по линии матери — рак толстой кишки.

В сентябре 2022 г. больной был консультирован хирургом по поводу гидроцеле слева. Проведена операция (08.09.2022) — иссечение гидроцеле слева, ревизия левого яичка, биопсия придатка яичка и яичка. При цитологическом и цитохимическом исследованиях мазков-отпечатков биоптата яичка и придатка яичка морфохимическая картина была подозрительна в отношении злокачественного лимфопролиферативного заболевания.

В октябре 2022 г. больной поступил в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При поступлении состояние средней степени тяжести, стабильное. Температура тела нормальная. Кожа и видимые слизистые оболочки не изменены. Периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Сердечно-сосудистая и дыхательная системы без патологии. Печень и селезенка при пальпации и перкуссии нормальных размеров. При осмотре мошонки отмечено увеличение ее размера слева, левое яичко около 4 см, плотное, умеренно болезненное. Правое яичко без особенностей. Стул 1 раз в сутки, оформленный. Мочевыделение регулярное, безболезненное.

В общем и биохимическом анализах крови показатели в пределах референсных значений, уровень ЛДГ 202 Ед/л. При дальнейшем обследовании больного с подозрением на лимфопролиферативное заболевание проведено цитологическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости; признаков опухолевого поражения не отмечено.

Результат ультразвукового исследования: левое яичко в мошонке, увеличено в размере до $33,7 \times 20,0 \times 26,9$ мм, округлой формы, паренхима неоднородной эхогенности за счет извитых гипоехогенных участков и центральной зоны сниженной эхогенности $18,4 \times 21,0$ мм, по нижнему краю — округлая зона $7,2 \times 8,5$ мм. При цветовом доплеровском картировании отмечается выраженная васкуляризация. Головка несколько отечная, 9×5 мм, однородная. На уровне верхнего края левого яичка — жидкостная зона 6×9 мм. Семенной канатик несколько утолщен до 6 мм, с расширенными венами.

Правое яичко в мошонке, размером $16 \times 7 \times 13$ мм, паренхима и фоновая структура однородные. Головка размером $5,7 \times 6,5$ мм, не изменена. По нижнему краю — жидкость до $0,7$ см³.

Выявленные изменения соответствовали поражению левого яичка при лимфопролиферативном заболевании.

Результат позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (от 14.11.2022): в левом яичке отмечается накопление радиофармацевтического препарата (РФП) до SUV_{max} (standardized uptake value, стандартизированный уровень накопления) 6,52, размер левого яичка 25×20 мм, наблюдается жидкость в мошонке; правое яичко не увеличено, жидкость не определяется. Предстательная железа нормального размера, без узловых образований. В мезентериальных лимфатических узлах с тенденцией к слиянию в конгломераты, накопление РФП до SUV_{max} 4,99, примерные размеры до 19×14 мм. Лимфатические узлы забрюшинного пространства, малого таза не увеличены, без очагового метаболлизма. Пахово-бедренные с обеих сторон до 8×7 мм с SUV_{max} 1,57 (слева), более вероятно реактивного характера.

В костном мозге диффузный неоднородный метаболлизм без явных очагов, без изменений по данным компьютерной томографии. Накопление РФП в нисходящем отделе аорты до SUV_{max} 1,26, в паренхиме правой доли печени — 1,89. При исследовании распределения РФП в других органах и тканях признаков гиперметаболизма, характерного для опухоли, не выявлено (рис. 1).

В ходе пересмотра гистологических препаратов биоптата яичка в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева в исследованном материале ткани яичка был выявлен инфильтрат с интерстициальным распространением и стиранием гистархитектуры органа. Клетки инфильтрата формировали мелкие округлые «штампованные» фолликулоподобные структуры со слабовыраженной мантийной зоной и центрами с низкой митотической активностью. Клеточный состав центров был представлен крупными полигональными элементами, напоминающими центробласты, единичными клетками с полигональными ядрами по типу центроцитов, среди которых рассеяны крупные активные макрофаги с апоптотическими тельцами в цитоплазме (рис. 2).

Вторым этапом было выполнено иммуногистохимическое исследование. Клетки инфильтрата преимущественно были представлены CD20-положительными В-лимфоцитами. Клетки фолликулов, помимо экспрессии CD20, демонстрировали выраженную диффузную экспрессию BCL6 и распространенную экспрессию CD10 низкой интенсивности при отсутствии BCL2. Индекс Ki-67, наиболее выраженный в герминативных центрах, достигал 70 %. Внутри фолликулов отмечена нежная CD23-положительная сеть фолликулярных дендритных клеток. Отсутствовала экспрессия MUM1, CD34, CD117, TdT, единичные Т-лимфоциты экспрессировали CD3 и CD5 (рис. 3).

С учетом морфологической картины и иммунофенотипа лимфоидного инфильтрата имеет место первично-тестикулярная ФЛП.

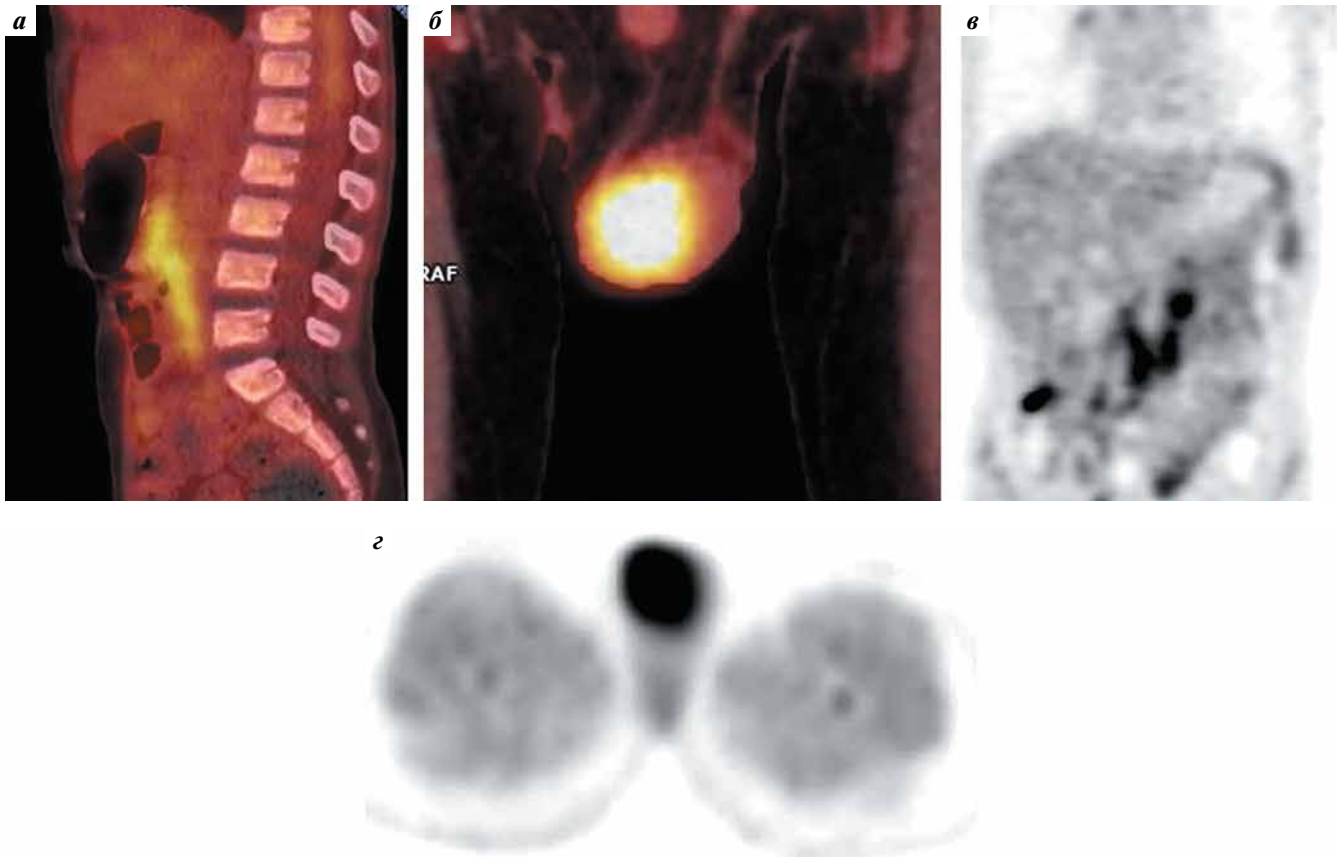


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой до лечения: а — сагиттальный срез совмещенного изображения с накоплением радиофармацевтического препарата в мезентериальных лимфатических узлах; б — корональный срез совмещенного изображения с опухолевым очагом в левом яичке; в — корональный срез на уровне мезентериальных лимфатических узлов; г — аксиальный срез с опухолевым очагом в левом яичке

Fig. 1. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose before treatment: а — sagittal projection of the combined image showing accumulation of radiopharmaceutical in the mesenteric lymph nodes; б — coronal projection of the combined image with the tumor mass in the left testicle; в — coronal projection at the level of mesenteric lymph nodes; г — axial projection with a tumor mass in the left testicle

С учетом выявленного объема поражения (левое яичко и мезентериальные лимфатические узлы) на онкологическом консилиуме было принято решение о проведении орхофуникулэктомии слева. Результаты морфоиммуногистохимического исследования подтвердили диагноз ФЛП. Таким образом, на основании данных проведенных исследований установлен клинический диагноз: ФЛП (цитологический тип 3А) с поражением левого яичка, мезентериальных лимфатических узлов, III стадия.

С 25.11.2022 по 29.11.2022 пациенту был проведен 1-й курс иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP, с 16.12.2022 по 20.12.2022 — 2-й курс по данной схеме. Лечение ребенок переносил относительно удовлетворительно. Отмечались лейкопения IV степени, орофарингеальный мукозит II степени, фебрильная нейтропения. Проводились стимуляция лейкопоза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), антибактериальная терапия (пиперацillin + тазобактам и амикацин) с положительным эффектом.

Для оценки эффективности проведенного лечения 30.12.2022 была выполнена компьютерная томография

с внутривенным контрастированием, по результатам которой увеличенные лимфатические узлы не выявлены, признаки опухолевого процесса отсутствовали. Полученные данные позволили констатировать полный противоопухолевый ответ.

В целях консолидации полученного ответа с 09.01.2023 по 13.01.2023 больному выполнен 3-й курс терапии по схеме R-CHOP. Постхимиотерапевтический период осложнился фебрильной нейтропенией, развитием двусторонней пневмонии, в связи с чем проводились стимуляция лейкопоза Г-КСФ, антибактериальная терапия в объеме меропенем, ванкомицин, противогрибковая терапия флуконазолом. Осложнения купированы к 27.01.2023, и с 30.01.2023 по 03.02.2023 проведен 4-й курс иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP.

Для оценки метаболического ответа после 4 курсов терапии 15.02.2023 пациенту выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, по данным которой размеры мезентериальных лимфатических узлов сократились до 11×5 мм без патологического накопления РФП. Ткани мошонки без признаков гиперметаболизма РФП. Со стороны остальных органов и систем признаки

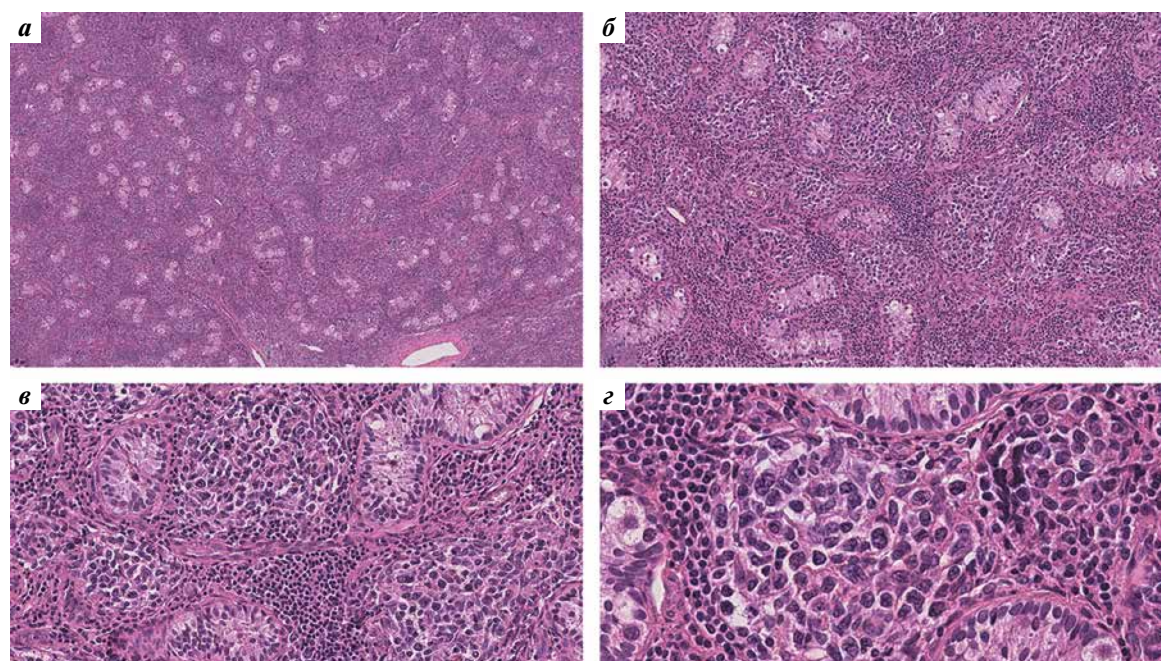


Рис. 2. Гистологическое исследование: а — диффузная инфильтрация интерстиция яичка лимфоидными элементами со стиранием гистоархитектуры органа (окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$); б — формирование клетками инфильтрата мелких округлых «штампованных» вторичных лимфоидных фолликулов со слабовыраженной мантийной зоной и монотонными герминативными центрами (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); в — лимфоидные фолликулы окружены реактивными мелкими лимфоцитами (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$); г — клеточный состав герминативных центров представлен крупными полигональными элементами, напоминающими центробласты, единичными клетками с полигональными ядрами по типу центроцитов, среди которых рассеяны крупные активные макрофаги с апоптотическими тельцами в цитоплазме (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 2. Histological examination: а — diffuse infiltration by lymphoid elements of the testicular interstitium with erasure of the organ histoarchitecture (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$); б — formation by infiltrate cells of small round “stamped” secondary lymphoid follicles with a weakly defined mantle zone and monotonous germinal centers (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$); в — lymphoid follicles are surrounded by reactive small lymphocytes (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$); г — cellular composition of the germinal centers is represented by large polygonal elements resembling centroblasts, single cells with polygonal nuclei, like centrocytes, among which are scattered large active macrophages with apoptotic bodies in the cytoplasm (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

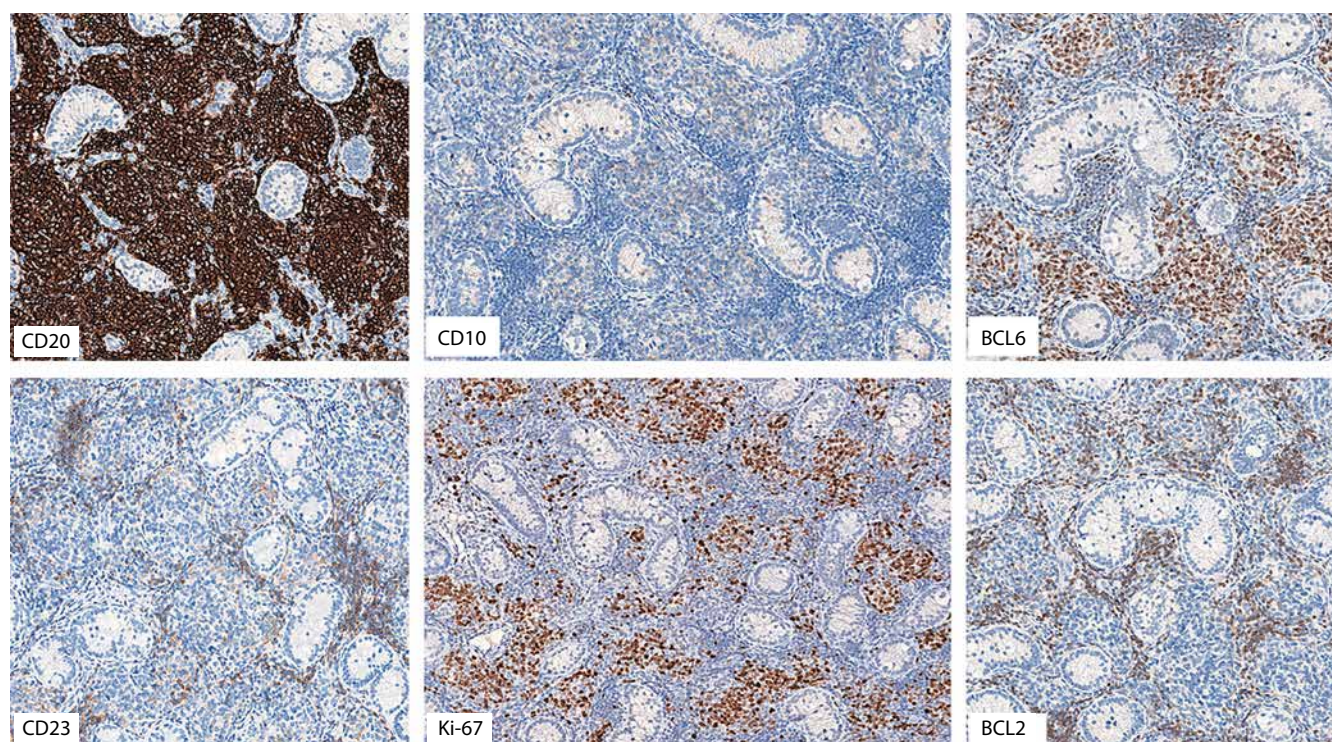


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование ($\times 200$)

Fig. 3. Immunohistochemistry ($\times 200$)

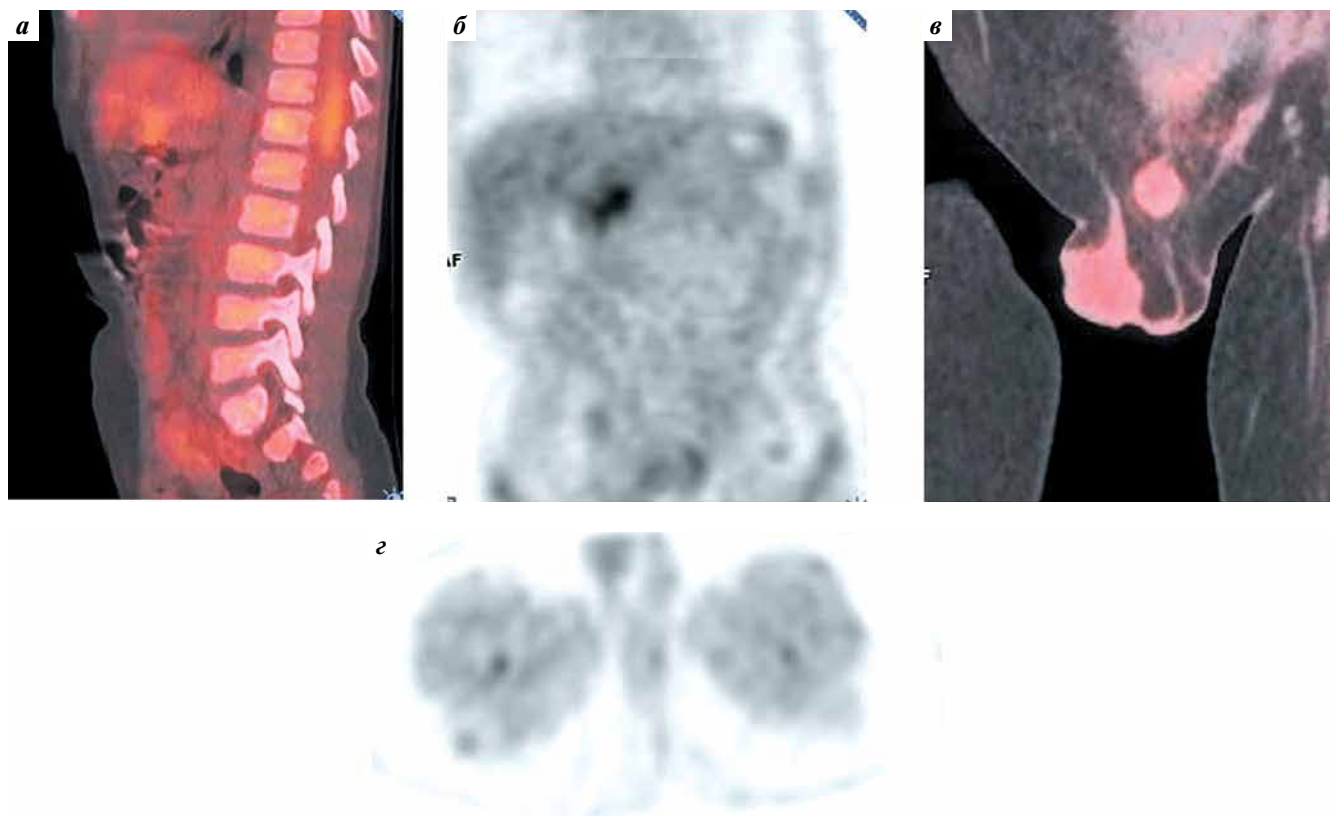


Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой после лечения. Сагиттальный (а) и корональный (б) срезы демонстрируют отсутствие гиперметаболической активности в мезентериальных лимфатических узлах. Корональный (в) и аксиальный (г) срезы демонстрируют отсутствие гиперметаболической активности в левом яичке

Fig. 4. Positron emission tomography combined with computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose after treatment. Sagittal (a) and coronal (б) projection demonstrate the absence of hypermetabolic activity in the mesenteric lymph nodes. Coronal (в) and axial (г) projection demonstrate the absence of hypermetabolic activity in the left testis

гиперфиксации РФП не выявлены. Таким образом, констатирован полный метаболический ответ (рис. 4).

Дальнейшая терапия включала еще 2 курса по схеме R-СНОР (суммарно 6 курсов иммунохимиотерапии), которые осложнились фебрильной нейтропенией, потребовавшей стимуляции лейкопоза Г-КСФ, назначения пиперациллина + тазобактама и амикацина.

По данным ПЭТ/КТ от 05.04.2023 сохранялся полный метаболический ответ.

С учетом достаточно частой (до 20 %) вероятности развития рецидива с поражением центральной нервной системы при ФЛ III стадии в целях проведения эффективной профилактики поражения центральной нервной системы было выполнено 2 введения высокодозного (1000 мг/м^2) метотрексата (1 раз в 14 дней) и 2 интратекальных введения триплета (метотрексат, цитарабин и преднизолон). Полная элиминация метотрексата достигнута на 48-й час. Лечение осложнилось признаками гепатотоксичности II степени, которая купирована введением гепатопротекторов.

Лечение завершено 22.04.2023. В настоящее время ребенок получает ритуксимаб в поддерживающем режиме (375 мг/м^2 , внутривенно, 1 раз в 2 мес). Планируемая длительность поддерживающей терапии 2 года с обязательным контролем уровня сывороточных иммуноглобулинов.

При контрольной ПЭТ/КТ от 01.08.2023 сохраняется полный метаболический ответ.

С января 2024 г. ребенок находится под наблюдением детского онколога, проводятся компьютерная томография, ультразвуковое исследование, по результатам которых на 26.04.2024 признаков опухоли нет.

Обсуждение

Фолликулярная лимфома педиатрического типа, как правило, представлена локализованными (I, II) стадиями заболевания с преимущественным поражением лимфатических узлов области головы и шеи. Распространенные стадии встречаются достаточно редко — не более 20 % всех случаев ФЛП [24]. В настоящем клиническом наблюдении описаны редкие для ФЛП локализация и распространенность. Экстранодальное вовлечение не является специфичным при ФЛП, а опухолевое поражение яичка встречается не часто. Прогноз при распространенных стадиях ФЛП хуже, чем при локализованных, несмотря на условно индолентное течение [25, 26]. Принимая во внимание выявленный объем поражения, было принято решение об использовании комбинированного подхода к терапии, включавшего проведение операции (орхофуникулэктомии слева) с последующей

иммунохимиотерапией в режиме R-СНОР. Полученный подход позволил достичь полного метаболического ответа, сохраняющегося по настоящее время.

При анализе литературы мы не встретили публикаций, посвященных проведению поддерживающей терапии у пациентов с ФЛП. С учетом редкой встречаемости распространенных стадий заболевания подходы к сохранению ремиссии у таких больных не разработаны. На основании имеющихся знаний о высокой эффективности ритуксимаба в рамках иммунохимиотерапии у пациентов с ФЛП, опыта его применения у взрослых больных данный препарат может быть ис-

пользован в составе поддерживающей терапии у больных с III–IV стадиями [13, 27, 28].

Заключение

Фолликулярная лимфома педиатрического типа является редким вариантом неходжкинских лимфом, встречающимся в различных возрастных группах. Несмотря на отсутствие единого подхода к лечению, достигнуты высокие (95–100 %) показатели выживаемости. Комбинированный подход к терапии у больного с распространенной стадией ФЛП позволил достичь полной ремиссии, сохраняющейся более 1 года после завершения лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rudreshaa A.H., Goyal S., Lokanatha D. et al. Follicular lymphoma in young adults: study from a regional cancer center in South India. *South Asian J Cancer* 2021;10(2):115–9. DOI: 10.1055/s-0041-1728226
2. Freedman A., Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2020;95(3):316–27. DOI: 10.1002/ajh.25696
3. 5th edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors. In: *Leukemia* [Internet]. Ed.: W. Li. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022. Chapter 1.
4. Kurz K.S., Kalmbach S., Ott M. et al. Follicular lymphoma in the 5th edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Biological Data. *Cancers (Basel)* 2023;15(3):785. DOI: 10.3390/cancers15030785
5. Тумян Г.С. Фолликулярная лимфома: современные тенденции и мой выбор. *Клиническая онкогематология* 2013;6(1):20–33. Tumyan G.S. Follicular lymphoma: current trends and my choice. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6(1):20–33. (In Russ.).
6. Валиев Т.Т., Зейналова П.А., Ковригина А.М. и др. Фолликулярная лимфома у детей. *Клиническая онкогематология* 2012;5(3):239–45. Valiev T.T., Zeynalova P.A., Kovrigina A.M. et al. Follicular lymphoma in children. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(3):239–45. (In Russ.).
7. Amin R., Braza M.S. The follicular lymphoma epigenome regulates its microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res* 2022;41(1):21. DOI: 10.1186/s13046-021-02234-9
8. Sarkozy C., Maurer M.J., Link B.K. et al. Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts. *J Clin Oncol* 2019;37(2):144–52. DOI: 10.1200/JCO.18.00400
9. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. et al. Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with follicular lymphoma grade 3A: evidence from a multicenter, retrospective study. *Oncologist* 2018;23(4):454–60. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0037
10. Louissaint A. Jr, Schafermak K.T., Geyer J.T. et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations. *Blood* 2016;128(8):1093–100. DOI: 10.1182/blood-2015-12-682591
11. Louissaint A., Ackerman A.M., Dias-Santagata D. et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. *Blood* 2012;120(12):2395–404. DOI: 10.1182/blood-2012-05-429514
12. Attarbaschi A., Beishuizen A., Mann G. et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a “watch and wait” strategy after complete resection. *Ann Hematol* 2013;92(11):1537–41. DOI: 10.1007/s00277-013-1785-2
13. Lones M.A., Raphael M., McCarthy K. et al. Primary follicular lymphoma of the testis in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(1):68–71. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31820e4636
14. Verma A., Pan Z. Pediatric-type follicular lymphoma. *Human Pathology Reports* 2022, Vol. 27.
15. Lorscheid R.B., Shay-Seymore D., Moore J. et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood* 2002;99(6):1959–64. DOI: 10.1182/blood.v99.6.1959
16. Jaffe E.S., Harris N.L., Siebert R. et al. Paediatric-type follicular lymphoma. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. IARC, 2017.
17. Liu Q., Salaverria I., Pittaluga S. et al. Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2013;37(3):333–43. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31826b9b57
18. Agostinelli C., Akarca A.U., Ramsay A. et al. Novel markers in pediatric-type follicular lymphoma. *Virchows Arch* 2019;475(6):771–9. DOI: 10.1007/s00428-019-02681-y
19. Ozawa M.G., Bhaduri A., Chisholm K.M. et al. A study of the mutational landscape of pediatric-type follicular lymphoma and pediatric nodal marginal zone lymphoma. *Mod Pathol* 2016;29(10):1212–20. DOI: 10.1038/modpathol.2016.102
20. Liu Y., Xing H., Liu Y.P. Clinical observation of pediatric-type follicular lymphomas in adult: two case reports. *World J Clin Cases* 2021;9(31):9542–8. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i31.9542
21. Smyth E., Ramsey M., Fay J. et al. Pediatric-type follicular lymphoma-complete metabolic remission with radiation therapy. *Hematol Oncol* 2019;37(5):638–40. DOI: 10.1002/hon.2689
22. Oschlies I., Salaverria I., Mahn F. et al. Pediatric follicular lymphoma – a clinicopathological study of a population based series of patients treated within the non-Hodgkin’s lymphoma – Berlin–Frankfurt–Munster (NHLBFM) multicenter trials. *Haematologica* 2010;95(2):253–9. DOI: 10.3324/haematol.2009.013177
23. Kumar R., Galardy P.J., Dogan A. et al. Rituximab in combination with multiagent chemotherapy for pediatric follicular lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(2):317–20. DOI: 10.1002/pbc.23110
24. Nlemadim A., Ugbem T., Udie G. et al. Advanced pediatric-type follicular lymphoma, consequences of a late presentation in a resource-poor setting: case report and literature review.

- Ind J Med Paediatr Oncol 2023.
DOI: 10.1055/s-0043-1777042
25. Lu D., Medeiros L.J., Eskenazi A.E., Abruzzo L.V. Primary follicular large cell lymphoma of the testis in a child. Arch Pathol Lab Med 2001;125(4):551–4.
DOI: 10.5858/2001-125-0551-PFLCLO
26. Agrawal R., Wang J. Pediatric follicular lymphoma: a rare clinicopathologic entity. Arch Pathol Lab Med 2009;133(1):142–6.
DOI: 10.5858/133.1.142
27. 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.
DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990401)85:7<1626::aid-cncr27>3.0.co;2-0
28. Moertel C.L., Watterson J., McCormick S.R., Simonton S.C. Follicular large cell lymphoma of the testis in a child. Cancer 1995;75(5):1182–6.
DOI: 10.1002/1097-0142(19950301)75:5<1182::aid-cncr2820750520>3.0.co;2-y

Вклад авторов

А.С. Волкова, Т.Т. Валиев, Д.С. Абрамов, А.В. Тараканова, А.А. Оджарова, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы внесли равный вклад.

Authors' contributions

A.S. Volkova, T.T. Valiev, D.S. Abramov, A.V. Tarakanova, A.A. Odzharova, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All authors contributed equally to the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Волкова / A.S. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Д.С. Абрамов / D.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

А.В. Тараканова / A.V. Tarakanova: <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.