

© Морозова О. В., 2003

О. В. Морозова

ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЕ У ДЕТЕЙ

НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Изучены клинические особенности, информативность лучевых и эндоскопических методов диагностики и результаты лечения 127 детей с неходжкинской лимфомой (НХЛ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Первичное поражение желудка диагностировано у 14 (11%) детей, тонкой кишки с преимущественным поражением ее дистальных отделов — у 80 (63%) детей, толстой с преобладанием слепой кишки — у 33 (26%) пациентов. Информативность рентгеноконтрастного исследования составила для НХЛ желудка 100%, для НХЛ тонкой кишки — 94%, для НХЛ толстой кишки — 70,6%; информативность ультразвуковой томографии — 90%, 42,9% и 45,5% соответственно; информативность компьютерной томографии — 71,4%, 89,3% и 100% соответственно. Сканирование лимфатической системы с цитратом галлия не дало дополнительной информации для топографической диагностики, но было высокоинформативным для дифференциальной диагностики. Наиболее информативным из эндоскопических методов для всех локализаций была лапароскопия, а также гастроскопия при НХЛ желудка (100%) и колоноскопия при НХЛ дистальных отделов тонкой кишки (94%). Безрецидивная выживаемость при проведении программы mBFM-90 составила $50 \pm 25\%$ при НХЛ желудка, $87,5 \pm 8,3\%$ при НХЛ тонкой кишки и 100% при НХЛ толстой кишки. Хирургическое удаление опухоли до начала химиотерапии оказывало благоприятное влияние на прогноз при НХЛ кишечника и не влияло на результаты лечения детей с НХЛ желудка.

Authors examined 127 children with non-Hodgkin lymphoma (NHL) of gastrointestinal tract (GIT). Clinical peculiarities of disease, informativeness of X-ray and endoscopic examination and results of treatment were analyzed. Initial damage of next GIT part was diagnosed: stomach in 14 patients (11% of cases); small intestine with prevalent damage of distal part — in 80 patients (63% of cases); bowel with prevalent rectal damage — in 33 patients (26% of cases). Informativeness of X-ray examination was 100% in cases of gastric NHL, 94% in cases of small intestine NHL and 74% in cases of bowel NHL. US examination informativeness was 90%, 42,9% and 45,5% and computer tomography informativeness was 71,4%, 89,3% and 100% correspondingly. Lymph system scanning with gallium citrate did not give any additional information for topic diagnosis but was very informative for differential diagnosis. Most informative endoscopic method was laparoscopy in any cases; gastroscopy in cases of gastric NHL (100%) and colonoscopy in cases of distal small intestine NHL (94%). Relapse-free survival rate after treatment according to mBFM-90 program was $50 \pm 25\%$ in cases of gastric NHL; $87,5 \pm 8,3\%$ in cases of small intestine NHL and 100% in cases of bowel NHL. Surgical treatment before chemotherapy improved prognosis in cases of intestinal NHL and had not influence upon the results of gastric NHL treatment.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани, с широким спектром клинических проявлений, неоднозначным течением и прогнозом [3, 9].

В структуре злокачественных новообразований детского возраста НХЛ занимают третье по частоте место вслед за лейкозами и опухолями ЦНС [3, 9].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является основной экстранодальной локализацией НХЛ у детей. По данным литературы, поражение различных отделов ЖКТ при НХЛ составляет от 33% до 40% [2, 4, 5].

Результаты научных исследований последних лет отчетливо указывают на необходимость дифференцированного изучения НХЛ с обязательной оценкой ее течения с позиций первичного очага поражения [3, 5, 9].

Особенностью НХЛ абдоминальной локализации является сложность ранней диагностики в силу ее анатомического строения и схожести клинической симптоматики с целым рядом хирургических и терапевтических заболеваний детского возраста. В сочетании с выраженной агрессивностью опухолевого роста это приводит к диагностированию НХЛ ЖКТ в генерализованных стадиях у 70–80% детей, что снижает эффективность лечения и ухудшает прогноз.

В последние годы отмечен определенный прогресс в области исследования опухолей лимфоидной природы — активно разрабатываются проблемы иммунологии, цитогенетики, молекулярной биологии лимфом [9].

Предложены эффективные программы для лечения НХЛ у детей, позволяющие достигать высокой безрецидивной выживаемости (БРВ) [10, 11]. Однако

многие аспекты клинического течения, диагностики и лечения НХЛ ЖКТ требуют более детальной разработки.

Важную роль в планировании программы лечения играет локализация первичной опухоли, однако в доступной нам литературе отсутствуют сведения об особенностях клинического течения и прогноза НХЛ у детей в зависимости от данного параметра, за исключением наиболее часто встречающейся илеоцекальной локализации, подходы к лечению которой также неоднозначны. НХЛ желудка у детей, в отличие от взрослых больных, является редкой локализацией и в литературе встречается только в виде описания отдельных клинических случаев [2].

Не разработан алгоритм применения лучевых и эндоскопических методов диагностики НХЛ ЖКТ в зависимости от первичной локализации опухоли [1, 6].

Продолжаются дискуссии о целесообразности применения оперативного вмешательства [3, 7, 8]. Окончательно не решен вопрос о необходимой и достаточной степени интенсивности химиотерапии и наиболее влиятельных прогностических факторах НХЛ ЖКТ.

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей клинического течения, необходимого набора диагностических средств и тактики лечения НХЛ ЖКТ в зависимости от первичного очага поражения.

Материалы и методы исследования

За период с 1985 по 2001 гг. в отделении химиотерапии лимфом НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН находились 127 детей с НХЛ ЖКТ, что составило 22,4% от всех детей с НХЛ, поступивших в отделение за данный отрезок времени. Возраст детей варьировал от 2 до 14 лет, соотношение мальчиков и девочек составило 3,2 : 1 (97 мальчиков и 30 девочек). Первичное поражение желудка диагностировано у 14 (11%) детей, тонкой кишки с преимущественным поражением ее дистальных отделов — у 80 (63%) детей, толстой с преобладанием слепой кишки — у 33 (26%) пациентов.

Всем детям диагноз НХЛ был подтвержден морфологически. Цитологическое исследование опухолевого субстрата проведено 64 (50,4%) детям, гистологическое — 113 (89%) детям. Иммунофенотипирование с помощью моноклональных антител проведено в 48 (37,8%) случаях. Первичную локализацию опухоли и метастазирование уточняли с помощью лучевых и эндоскопических методов диагностики, а также по протоколам оперативных вмешательств.

Основным методом лечения детей с НХЛ ЖКТ была химиотерапия. С 1985 по 1992 гг. 92 (74,2%) пациента получили лечение по программе АСОР (адриабластин, циклофосфан, онковин/винкристин, преднизолон), с 1993 по 2000 гг. 32 (25,8%) детям проведена интенсивная программа химиотерапии mBFM-90 (2—6 чередующихся 5-дневных блоков химиотерапии, включающих метотрексат 1 г/м² по-

верхности тела, цитозар 8 г/м², циклофосфан 1 г/м², ифосфамид 4 г/м², дексаметазон 10 мг/м²/сутки, винкристин, вепезид и адриабластин в стандартных дозах, а также эндолумбальные введения трех химиопрепаратов). Оперативному вмешательству в различных объемах были подвергнуты 107 (84,3%) детей на разных этапах программного лечения.

Двухлетнюю БРВ высчитывали по методу Kaplan—Meier, сравнительную оценку проводили с помощью теста Log—Rank, достоверными считали различия при $p \leq 0,05$, т.е. вероятность ошибки составляла не более 5%.

Результаты и их обсуждение

Анализ клинического течения НХЛ ЖКТ у детей показал неоднородность этой группы пациентов и зависимость клинических проявлений, характера метастазирования и результатов лечения от первичного очага поражения.

Явное преобладание мужского пола при НХЛ ЖКТ достигает наивысшего проявления при поражении желудка (соотношение мальчиков и девочек 13 : 1), наиболее низкое соотношение по полу отмечено при поражении толстой кишки (2,3 : 1) (табл. 1).

В возрастном отношении заболеваемость распределилась примерно одинаково при всех локализациях за исключением НХЛ желудка, при которой явно выделились два возрастных пика (табл. 2).

Таблица 1

Распределение детей с НХЛ ЖКТ по полу

Пол	Локализация НХЛ ЖКТ			
	желудок (n = 14)	тонкая кишка (n = 80)	толстая кишка (n = 33)	всего (n=127)
Мальчики	13 (92,9%)	61 (76,3%)	23 (69,7%)	97 (76,4%)
Девочки	1 (7,1%)	19 (23,7%)	10 (30,3%)	30 (23,6%)

Таблица 2

Распределение детей с НХЛ ЖКТ по возрасту

Возраст, годы	Локализация НХЛ ЖКТ			
	желудок (n = 14)	тонкая кишка (n = 80)	толстая кишка (n = 33)	всего (n = 127)
0—3	0	5 (6,2%)	4 (12,1%)	9 (7,1%)
3—7	5 (35,7%)	38 (47,5%)	11 (33,3%)	54 (42,5%)
7—10	1 (7,1%)	19 (23,8%)	9 (27,3%)	29 (22,8%)
10—14	8 (57,2%)	18 (22,5%)	9 (27,3%)	35 (27,6%)

Наибольший риск развития НХЛ ЖКТ наблюдался у мальчиков в возрасте от 3 до 7 лет.

Первые клинические проявления НХЛ ЖКТ были аналогичными при всех локализациях опухоли и проявлялись болями в животе, тошнотой и рвотой, снижением аппетита.

Отличия заключались в характере болевого синдрома и частоте тошноты и рвоты. Наиболее часто острое начало заболевания отмечалось при поражении тонкой кишки (35,5%) и симулировало острую хирургическую патологию, которая требовала экстренного оперативного вмешательства.

При поражении желудка острый характер болевого синдрома не встретился ни в одном случае.

Частота тошноты и рвоты находилась в прямой зависимости от высоты уровня поражения ЖКТ. Наиболее часто эти симптомы отмечались при поражении желудка (71,4%), наиболее редко — при поражении толстой кишки (42,4%). Аналогичная зависимость выявлялась при оценке аппетита детей, который в большей степени страдал при НХЛ желудка (71,4%) и в меньшей — при НХЛ толстой кишки (30,3%). Нарушения стула были наиболее характерны для поражения тонкой кишки (47,5%) и обычно проявлялись в виде задержки дефекации, обусловленной частичной или полной кишечной непроходимостью. Диарея чаще сопровождала поражение толстой кишки.

Одной из отличительных черт НХЛ ЖКТ у детей являлась высокая частота присутствия симптомов опухолевой интоксикации при поступлении в клинику. Наиболее редко симптомы интоксикации диагностировались в группе детей с поражением тонкой кишки (51,3%), что обусловлено особенностями опухолевого роста при данной локализации, высокой частотой развития обтурационной или инвагинационной кишечной непроходимости, и, следовательно, высокой частотой оперативных вмешательств с резекцией опухоли на ранних стадиях. При всех локализациях опухоли симптомы интоксикации были представлены преимущественно потерей массы тела и температурной реакцией.

Морфологически НХЛ ЖКТ у детей в подавляющем большинстве случаев была представлена лимфомой Беркитта, с цитологической характеристикой L-3 согласно классификации FAV и В-клеточным иммунофенотипом. Однако анализ данных цитологического и иммунофенотипического исследования опухолевой ткани позволил выявить в единичных случаях другие иммуноморфологические варианты. Так, в группе детей с поражением тонкой кишки встретились иммуноподварианты с Т-клеточным фенотипом опухоли и из предшественников В-клеток (пре-пре-В-подвариант), присущие морфологическому варианту «лимфобластная НХЛ». Эти данные подтвердили необходимость комплексного морфоиммунологического исследования опухолевого субстрата у всех детей с НХЛ ЖКТ.

Анализ характера опухолевого роста в зависимости от его топографии показал высокую частоту эндофитной формы при поражении тонкой кишки (57,9%). При поражении толстой кишки почти с одинаковой частотой присутствовали эндофитная (50%) и инфильтративная (42,3%) формы опухоли, причем поражение слепой кишки преимущественно имело характер эндофитного роста. Поражение желудка в основном было представлено смешанным (46,2%) и инфильтративным (38,4%) характером роста.

Особенности топографии первичного опухолевого очага обусловили различную информативность лучевых (табл. 3) и эндоскопических (табл. 4) методов диагностики НХЛ ЖКТ у детей.

Высокая информативность рентгеноконтрастно исследования диктует его необходимость для диагностики НХЛ желудка и тонкой кишки, тогда как

Таблица 3

Информативность лучевых методов диагностики НХЛ ЖКТ у детей

Метод	Частота выявления НХЛ ЖКТ, %		
	желудок	тонкая кишка	толстая кишка
Рентгенография с барием	100	94,1	70,6
УЗВТ	90	42,9	45,5
РКТ	71,4	89,3	100
Ga ⁶⁷	80	82,1	69,2

Таблица 4

Информативность эндоскопических методов диагностики НХЛ ЖКТ у детей

Метод	Частота выявления НХЛ ЖКТ, %		
	желудок	тонкая кишка	толстая кишка
ФЭГДС	100	0	0
КС	0	94,1	37,5
ЛС	100	76,5	88,9

примерно у 30% пациентов с поражением толстой кишки этот метод оказался неинформативным.

Ультразвуковая томография (УЗВТ) являлась достоверным методом диагностики НХЛ желудка и низкоинформативным при поражении кишечника.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) брюшной полости с высокой степенью достоверности оказала помощь в диагностике всех локализаций, за исключением желудочной локализации, при которой отмечалось наибольшее количество неточных заключений.

Таблица 5

Особенности метастазирования при НХЛ ЖКТ у детей

Локализация метастазов	Частота выявления метастазов, %		
	НХЛ желудка	НХЛ тонкой кишки	НХЛ толстой кишки
Регионарные лимфатические узлы	64,3	73,8	60,6
Генерализованное поражение лимфатических узлов брюшной полости	7,1	41,3	39,4
Забрюшинные лимфатические узлы	64,6	33,9	27,3
Асцит	21,4	31,3	39,4
Плеврит	14,3	6,3	6,1
Печень	14,3	8,8	6,1
Почки	0	6,3	6,1
Поджелудочная железа	14,3	1,3	3
Малый таз	0	18,8	18,2
Отдаленные метастазы	7,1	12,8	21,1
Костный мозг	7,1	6,3	9,1
ЦНС	0	3,8	0

Сканирование лимфатической системы с цитратом галлия (Ga^{67}) не дало никакой дополнительной информации о топографии опухолевого процесса в брюшной полости, но было ценным для дифференциальной диагностики между опухолевой и неопухолевой (воспаление, фиброз и др.) патологией, что делало это исследование незаменимым в процессе оценки эффекта проведенного лечения и динамического контроля за состоянием ремиссии.

Эндоскопические методы диагностики также имели разную информативность в зависимости от локализации поражения.

Несомненна ценность фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) в диагностике НХЛ желудка и полное отсутствие таковой при иных локализациях.

Колоноскопия (КС) оказалась наиболее информативной при поражении дистального отдела подвздошной кишки (94,1%). Низкая информативность данного метода при поражении толстой кишки в нашем исследовании обусловлена высоким процентом детей с выраженной опухолевой массой в брюшной полости, которая технически препятствовала проведению исследования.

Наиболее информативным эндоскопическим методом диагностики всех внутрибрюшных локализаций НХЛ у детей была лапароскопия (ЛС), позволившая в высоком проценте случаев решать ряд диагностических проблем: выявить источник опухолевого роста и степень метастазирования опухоли по брюшной полости, получить материал для морфологической и иммунологической диагностики, решить вопрос о целесообразности проведения оперативного вмешательства.

Результаты комплексного обследования позволили выявить некоторые особенности метастазирования НХЛ в зависимости от первичной локализации опухоли (табл. 5).

При всех локализациях НХЛ отмечена высокая частота вовлечения в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов.

Для НХЛ желудка было характерным метастазирование в забрюшинные лимфатические узлы (64,3%), высокая, по сравнению с другими локализациями, частота поражения поджелудочной железы (14,3%), печени (14,3%) и развития плеврита (14,3%).

НХЛ тонкой кишки отличалась от других локализаций локальностью поражения. Метастазирование в данной группе пациентов наблюдалось относительно редко.

Поражение толстой кишки было связано с высокой частотой вовлечения в процесс близлежащих отделов кишечника (54,4%), развития опухолевого асцита (39,4%). Эта группа пациентов занимала первое место по частоте выявления отдаленных метастазов (21,1%).

Поражение костного мозга было малохарактерным для НХЛ ЖКТ и встретилось, примерно, с одинаковой частотой при всех локализациях, с небольшим преимуществом в группе пациентов с поражением толстой кишки (9,1%).

Специфическое поражение ЦНС в редких случаях было диагностировано при поражении тонкой кишки (3,8%) и полностью отсутствовало при других локализациях НХЛ.

Соответственно особенностям метастазирования наибольшая частота генерализованных стадий НХЛ отмечалась при первичном поражении желудка (92,9%) (табл. 6).

Анализ результатов лечения детей с НХЛ ЖКТ показал явное преимущество более интенсивной программы химиотерапии при всех локализациях опухоли.

Таблица 6

Распределение детей с НХЛ ЖКТ по стадиям

Стадия НХЛ	Локализация НХЛ ЖКТ		
	желудок (n = 14)	тонкая кишка (n = 80)	толстая кишка (n = 33)
II	1 (7,1%)	32 (40%)	14 (42,4%)
III	12 (85,8%)	39 (48,8%)	16 (48,5%)
IV	1 (7,1%)	9 (11,3%)	3 (9,1%)

ли (табл. 7). Статистическое различие в БРВ высоко- достоверно.

Основным прогностическим фактором, имеющим отношение к химиотерапии, у детей с НХЛ ЖКТ является эффект лечения. Достижение полного эф-

Таблица 7

БРВ детей с НХЛ ЖКТ в зависимости от топографии опухоли и программы химиотерапии

Локализация НХЛ ЖКТ	Частота БРВ			
	АСОР (n = 93)		mBFM-90 (n = 32)	
	абс.	%	абс.	%
Желудок	8	12,5 ± 11,7	4	50,0 ± 25,0
Тонкая кишка	64	44,3 ± 6,3	16	87,5 ± 8,3
Толстая кишка	21	56,4 ± 11	12	100

фекта — необходимое условие на пути к излечению, независимо от применяемой программы терапии. Все дети с частичным эффектом на проведение химиотерапии в дальнейшем погибли от опухолевой интоксикации на фоне прогрессирования процесса.

Применение хирургического метода на первом этапе лечения оправдано при поражении кишечника и ухудшает прогноз у детей с НХЛ желудка. Так, при поражении тонкой кишки БРВ вне зависимости от программы химиотерапии составила $58,6 \pm 6,0\%$ в группе детей, подвергнутых операции на кишечной трубке, в то время как в группе неоперированных детей она не превышала $11,1 \pm 10,5\%$ ($p = 0,0006$). Радикально проведенная операция повышала этот показатель до $80,1 \pm 6,3\%$, тогда как в отсутствии возможности радикального удаления опухоли БРВ снижалась до $27,6 \pm 8,3\%$.

Анализ влияния оперативного вмешательства на общие результаты лечения детей с НХЛ толстой кишки вне зависимости от программы химиотерапии выявил интересные закономерности. Так, БРВ оперированных пациентов составила $78,4 \pm 7,8\%$, неоперированных — $40,0 \pm 21,9\%$. Однако это различие оказалось недостоверным ($p = 0,08$), что, возможно, объясняется существенной количественной разницей наблюдений (28 и 5 детей соответственно) в этих группах, а, возможно, соответствует действительности. Напротив, сравнение показателей БРВ в зависимости от радикальности проведенной операции достоверно показало ее необходимость — $93,8 \pm 6,1\%$ и $54,6 \pm 15,0\%$ ($p = 0,01$). Еще одним косвенным доводом в пользу необходимости хирургического удаления опухоли толстой кишки являлся тот факт, что все дети с резецированной опухолью во

II стадии сохраняли продолжительную полную ремиссию, т.е. практически здоровы в 100% случаев.

Таким образом, ЖКТ является основной экстра-нодальной локализацией НХЛ у детей. Клиническое течение и прогноз этой локализации НХЛ неоднозначны и зависят от первичного очага опухолевого поражения, что диктует необходимость тщательного комплексного обследования перед назначением программного лечения.

Выводы

1. Диагностика НХЛ ЖКТ у детей должна быть комплексной и включать морфоиммунологическое исследование опухолевой ткани, лучевые (рентгенологические, УЗВТ, КТ) и эндоскопические (ФЭГДС, КС, ЛС) методы.

2. Объем диагностических мероприятий должен зависеть от топографии опухоли: при поражении тонкой кишки — УЗВТ, КС, рентгенография ЖКТ с бариевой взвесью, РКТ; при поражении толстой кишки — УЗВТ, РКТ, ЛС; при поражении желудка — УЗВТ, ФЭГДС, рентгенография желудка с бариевой взвесью.

3. Хирургическое вмешательство с удалением опухоли целесообразно проводить до начала химиотерапии у пациентов с поражением тонкой и толстой кишки и не показано при поражении желудка.

4. Основным методом лечения детей с НХЛ брюшной полости является интенсивная химиотерапия по программе mBFM-90.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губин А. Н., Белоусова Н. В., Винокуров Б. К. // Актуальные вопросы эндоскопии в педиатрии. — Горький, 1990. — С. 789—790.
2. Киселев А. В., Гордина Г. А., Морозова О. В. и др. // Ж. вопр. онкол. — 1992. — Т. 38, № 7. — С. 995—999.
3. Колыгин Б. А., Никитин А. И. // Ж. вопр. онкол. — 1987. — Т. 33, № 6. — С. 67—70.
4. Cajazzo A., Perricone R., Abbadessa V. et al. // Acta haematol. — 1987 (1988). — Vol. 78. — Suppl. 1. — P. 151—156.
5. Di Marco A., Aitini E., Rizzotti A. et al. // Tumori. — 1990. — Vol. 76. — P. 379—384.
6. Dobrovolskine L., Balukeviciute J., Maksimaitiene J. // Medicina (Kaunas). — 2002. — Vol. 38, № 2. — P. 165—171.
7. Fleming I. D., Turk P. S., Murphy S. B. // Arch. Surg. — 1990. — Vol. 125. — P. 252—256.
8. Gobbi P. O., Ghirardelli M. L., Cavalli C. et al. // Haematologica. — 2000. — Vol. 85, № 4. — P. 372—380.
9. Magrath I. T. // Principles and practice of pediatric oncology. / Eds. Pizzo P. A., Poplack D. G. — 2nd ed. — Philadelphia, 1993. — P. 537—575.
10. Reiter R., Scharppe M., Parwaresch R. // J. Clin. Oncol. — 1995. — Vol. 7. — P. 186—193.
11. Reiter A., Schrappe P., Tiemann M. et al. // Blood. — 1999. — Vol. 94, № 10. — P. 3294—3306.