



Бегун И.В., Тарасевич Р.А., Папкевич И.И.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Неходжкинские лимфомы у детей и подростков в ультразвуковом диагностическом исследовании

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бегун И.В. – выполнение ультразвукового исследования с дополнительной модальностью, концепция и дизайн, предоставление материалов исследования, сбор и проведение статистического анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи; Тарасевич Р.А. – выполнение ультразвукового исследования, предоставление материалов исследования, когортный анализ, написание статьи; Папкевич И.И. – выполнение ультразвукового исследования, предоставление материалов исследования, написание статьи, перевод текста.

Подана: 18.08.2022

Принята: 21.09.2022

Контакты: begun_igor@mail.ru

Резюме

Цель. Исследование посвящено анализу ультразвуковых проявлений неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей и подростков на этапе первичного обследования.

Материалы и методы. Первичное мультимодальное ультразвуковое исследование (УЗИ) по принципу сканирования всего тела проведено 317 пациентам до 18 лет обо-его пола (медиана 9,42 (5,1–14,21)) с проспективно установленным диагнозом НХЛ. Заболевшие с 3–4-й стадией составили 72% от общего числа. Полученные данные сопоставляли с результатами лучевых методов диагностики, выполненных операций, морфологического исследования.

Результаты. Представлена ультразвуковая семиотика в комбинациях неинвазивных модальностей для анатомических зон поражения при НХЛ: периферических лимфатических узлов, средостения, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также для отдельных нозологических форм – лимфомы Беркитта и лимфобластных лимфом.

Заключение. Множественность поражения, значительная доля 3–4-й стадии среди заболевших НХЛ требует системного подхода при проведении первичного УЗИ у пациентов с лимфаденопатией, вторичной симптоматикой, а также пациентов с гепатоспленомегалией и очаговыми изменениями в паренхиматозных органах по данным предыдущих исследований. Оптимальный методический подход подразумевает диагностику с использованием мультимодального ультразвука по принципу сканирования всего тела.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, лимфома Беркитта, лимфобластная лимфома, лимфатические узлы, дети, подростки, ультразвуковое исследование



Begun I., Tarasevich R., Papkevich I.

Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Non-Hodgkin's Lymphomas in Children and Adolescents in Ultrasound Diagnostic Examination

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Begun I. – concept and design of investigation, performing ultrasound with an additional modality, providing research materials, collecting and conducting statistical analysis, reviewing publications on the topic of the article, writing the article; Tarasevich R. – performing an ultrasound examination, providing study materials, cohort analysis, writing an article; Papkevich I. – performing an ultrasound examination, providing research materials, writing an article, translating a text.

Submitted: 18.08.2022

Accepted: 21.09.2022

Contacts: begun_igor@mail.ru

Abstract

Purpose. The study is devoted to the analysis of ultrasound manifestations of non-Hodgkin's lymphomas (NHL) in children and adolescents at the stage of primary examination.

Materials and methods. Primary multimodal ultrasound examination (ultrasound) on the principle of whole body scanning was performed in 317 patients under 18 years of age of both sexes (median 9.42 (5.1–14.21)) with a prospectively established diagnosis of NHL. Patients with stage 3–4 accounted for 72% of the total. The obtained data were compared with the results of radiation diagnostic methods, performed operations, morphological examination.

Results. Ultrasound semiotics is presented in combinations of non-invasive modalities for anatomical lesions in NHL: peripheral lymph nodes, mediastinum, abdominal organs and retroperitoneal space, as well as for individual nosological forms – Burkitt's lymphoma and lymphoblastic lymphomas.

Conclusion. The multiplicity of lesions, a significant proportion of stage 3–4 among patients with NHL requires a systematic approach when conducting primary ultrasound in patients with lymphadenopathy, secondary symptoms, as well as patients with hepatosplenomegaly and focal changes in parenchymal organs according to previous studies. The optimal methodological approach implies diagnostics using multimodal ultrasound on the principle of whole body scanning.

Keywords: non-Hodgkin's lymphomas, Burkitt's lymphoma, lymphoblastic lymphoma, lymph nodes, children, adolescents, ultrasound examination

■ ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ, лимфосаркомы) представляют собой гетерогенную группу злокачественных лимфопролиферативных опухолей, различающихся биологическими свойствами, морфологическим строением, клиническими проявлениями, реакцией на лечение и прогнозом. У детей это лимфобластная лимфома,

лимфома Беркитта (ЛБ), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома и анапластическая крупноклеточная лимфома [1]. В структуре онкологической заболеваемости детей и подростков НХЛ составляют примерно 8–10%. Более 70% пациентов начинают специфическое лечение на поздних стадиях заболевания, что, вероятно, связано с быстрым ростом опухоли и влияет на результаты лечения. Доклиническое начало лимфомы характеризуется появлением спорадически пораженного лимфатического узла (ЛУ) или экстранодальных лимфоидных тканей, из которых в последующем происходит лимфогенное и гематогенное распространение новообразования. Исходно первичная опухоль располагается в ЛУ (узловое поражение) и/или в других органах и тканях (экстранодальное поражение). Характерно более частое вовлечение в процесс периферических ЛУ по сравнению с внутригрудными. Прогрессирующая лимфоидная гиперплазия может привести к сдавлению магистральных сосудов и прилежащих органов с развитием вторичных симптомокомплексов (синдром верхней полой вены, кишечная непроходимость, острая почечная недостаточность, портальная гипертензия, механическая желтуха, повышение внутрибрюшного давления). При первично-множественных НХЛ в патологический процесс вовлекаются органы и системы, отмечается увеличение и изменение структуры ЛУ различных регионов. Оценка состояния печени, селезенки, выявление пораженных ЛУ диктуется прежде всего необходимостью уточнения диагноза. Наиболее сложными являются дифференциация лимфаденопатий и диагностика абдоминальных локализаций НХЛ на амбулаторно-поликлиническом этапе. В связи с этим особое значение приобретает использование доступного, высокоинформативного, неинвазивного и неионизирующего метода. Ультразвуковое диагностическое исследование (УЗИ) высокого разрешения позволяет выявить очаговые поражения паренхиматозных и полых органов и даже умеренно измененные ЛУ в дебюте заболевания, что зачастую недоступно другим методам. Эволюция диагностического ультразвука повысила его специфичность, особенно при злокачественных новообразованиях. Мультимодальное УЗИ дает информацию о структуре ЛУ, васкуляризации, жесткости лимфоидной ткани. Однако утвержденных и стандартизированных критериев для его использования не существует, и сообщалось лишь о нескольких одноцентровых исследованиях [2]. Настоящее исследование посвящено анализу ультразвуковых проявлений НХЛ у детей и подростков на этапе первичного обследования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 317 пациентов обоего пола до 18 лет (медиана 9,42 (5,01–14,21)), поступивших для обследования и лечения в Республиканский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2001–2021 годах с проспективно установленным диагнозом НХЛ. Диагностика НХЛ осуществлялась на основании критериев, определенных в классификации лимфопролиферативных заболеваний Всемирной организации здравоохранения [3]. Из них с ЛБ было 37%. 1–2-я стадия заболевания констатирована у 28% заболевших, 3–4-я стадия – у 72% (стадирование по S. Murphy [4]). В первые 24 часа поступления в стационар пациентам выполнялось первичное УЗИ по принципу сканирования всего тела. В анализируемую группу не вошли пациенты, которым по разным причинам УЗИ было выполнено не в полном объеме. Исследование органов брюшной полости, малого таза, мошонки, периферических ЛУ, брахиоцефальных вен, сердца проводилось по стандартным протоколам



в оптимальных комбинациях неинвазивных модальностей диагностического ультразвука (режимы серой шкалы, доплера, эластографии). При оценке анамнестических данных обращали внимание на симптомы интоксикации и скорость лимфатической пролиферации. Перед исследованием пальпировали органы брюшной полости, доступные группы периферических ЛУ, включая шейные, ключичные, подмышечные, паховые и бедренные. Сканировали пальпируемые группы периферических ЛУ и анатомические зоны непальпируемых. Использовались конвексные, секторные и высокочастотные линейные ультразвуковые преобразователи, работающие в режимах: шкалы серого с панорамным сканированием, В-потока; цветового, энергетического, импульсно-волнового доплера; эластографии – компрессионной с полуколичественным анализом и сдвиговой волной. Полученные данные проспективно сопоставляли с результатами рентгенографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, выполненных операций, морфологического исследования.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов в зависимости от основной/первичной локализации опухолевого процесса было следующим: периферические ЛУ – 20%, голова/шея – 11%, средостение – 22%, абдоминальная – 32%, другие области – 15%. Поражение периферических ЛУ при НХЛ сопровождалось увеличением их размеров, изменением формы, формированием конгломератов. Поперечные размеры отдельных наиболее крупных пораженных ЛУ при НХЛ превышали таковые при реактивной гиперплазии и составляли в среднем $1,9 \pm 0,9$ см ($M \pm \sigma$). Отмечались округлая форма, четкость границ ЛУ, снижение акустической плотности и нарушение, вплоть до полного исчезновения дифференцировки сердцевин с участками некроза или без таковых. Форма, четкость границ, акустическая плотность и наличие/отсутствие экзогенной сердцевин не являются специфическими критериями для дифференциации лимфомы и метастатического поражения ЛУ. Однако псевдокистозный вид и дистальное акустическое усиление ЛУ чаще встречаются при НХЛ [5]. Ангиоархитектоника гиперплазированных ЛУ при НХЛ характеризовалась определенным разнообразием: от короткой сосудистой ножки в воротах, древовидной структуры с основанием в области ворот и сочетания вышеуказанных форм с дискретными периферическими локусами до диффузного усиления дезорганизованного сосудистого рисунка. Ангиогенез типичного распространения поражения ЛУ при НХЛ от центра к периферии предполагает гомогенное усиление сосудистого рисунка без дефектов перфузии. В отличие от метастатических узлов, наличие только периферической васкуляризации не было характерно для НХЛ. Следует отметить, что вариабельность внутриузловое сосудистое рисунка пораженных ЛУ зависит не только от давности заболевания, нозологической формы и индивидуальных особенностей конкретного пациента, но и от класса используемого для диагностики ультразвукового аппарата, а также его пресетов. При НХЛ отмечается корреляция между поперечным размером пораженного ЛУ (без некротических масс) и амплитудой линейной скорости кровотока по приводящей артерии в области ворот ЛУ, что может отражать зависимость свойства внутриузловое кровообращения от выраженности лимфопролиферативного процесса [6]. Эластография рассматривается как дополнительный инструмент для включения в диагностическое исследование при лимфаденопатии. В пилотном исследовании [7] показано, что скорость сдвиговой волны позволяет с высокой

точностью различать доброкачественные и злокачественные образования, а среди последних – метастатические и лимфоопролиферативные поражения. Скорость сдвиговой волны значительно выше при злокачественных новообразованиях, чем при доброкачественных, и выше при метастатических поражениях по сравнению с лимфоопролиферативными.

Лимфомы средостения могут быть первичными для данной локализации или вторичными при генерализации процесса, источником роста могут являться лимфатические узлы средостения или тимус [8]. При медиастинальной локализации патологического процесса визуализировались фрагменты внутригрудных образований с бугристыми контурами, чаще однородной эхоструктуры, пониженной акустической плотности и с патологической васкуляризацией. Сканирование проводили из оптимальных доступов (надгрудинный, межреберный). В случаях превышения максимального поперечного размера наибольшего фрагмента 10 см медиастинальное поражение расценивали как bulky disease. Данная локализация лимфомы с bulky disease характеризовалась относительно высокой частотой венозных тромбозов в системе верхней полой вены, определяемых при первичном УЗИ. У пациентов с III–IV стадией заболевания венозный тромбоз диагностировали в 3/4 случаев при наиболее частой локализации во внутренних яремных или подключичных венах. Важным причинным фактором в этих случаях являлось сдавление опухолью сосудов бассейна верхней полой вены. Ранее нами отмечалось, что у детей, подростков и молодых людей кумулятивная частота венозных тромбозов при НХЛ значительно выше, чем при лимфоме Ходжкина [9]. Первичная лимфома сердца встречается редко. В единичных публикациях представлены клинические наблюдения с описанием поражения сердечной мышцы [10, 11]. Мы наблюдали умеренный перикардальный выпот и локальное утолщение межжелудочковой перегородки до 2,1–2,5 см у мальчика 9 лет с мультицентрическим вовлечением органов при НХЛ. УЗИ с большой достоверностью позволяло обнаружить наличие жидкости в плевральных полостях. При этом в 12% случаев плевральный выпот определялся в клинически значимых объемах. Следует отметить, что при рентгенологическом исследовании небольшое количество плевральной жидкости обнаружить удавалось не всегда.

При абдоминальном УЗИ определяли как локализацию отдельных групп пораженных висцеральных и забрюшинных ЛУ, так и локализацию и объем «экстранодальной» опухолевой массы. Обнаруживаемые абдоминальные массы были большими, одиночными и акустически гомогенными. Опухоли локализовались на уровне этажей брюшной полости, в полости малого таза и в забрюшинном пространстве. В процесс вовлекались различные отделы ЖКТ. Ультразвуковая картина поражения желудка характеризовалась неравномерным утолщением его стенок от 1,1 до 2,8 см и в отдельных случаях более. Отмечались потеря нормальной структуры стенки полого органа, деформация его полости за счет опухоли, появление измененных регионарных ЛУ. Поражение кишечника сопровождалось утолщением его стенок на значительном протяжении, наличием в брюшной полости неоднородных опухолевых узлов с неровными бугристыми контурами, в центре которых определялся неравномерно суженный просвет кишки, не участвующий в перистальтике. При поражении ЛУ брюшной полости без вовлечения в процесс кишечной трубки наблюдались разобщение отдельных петель кишки и слитность контуров или компактное расположение примыкающих к зоне поражения петель. Выявляли



отдельные гиперваскулярные опухолевые узлы сниженной акустической плотности округлой формы от 2 до 10 см, смещаемые при пальпации. На уровнях брюшной полости определяли свободную жидкость. У большинства пациентов в разной степени определялась органомегалия. В паренхиматозных органах визуализировали гипоехогенные очаги различных размеров. Очаговое поражение паренхимы печени выявили у 7% всех пациентов, почек – у 11%, селезенки – у 18%, поджелудочной железы – у 5%. Пораженные ЛУ у ворот печени и селезенки определяли в 28% случаев, у ворот почек – в 14%, по ходу магистральных сосудов – в 11%, брыжеечных – до 40% случаев.Mono- и билатеральные тестикулярные поражения при НХЛ сопровождались увеличением пораженной тестикулы, очаговыми изменениями ее ткани – гипоехогенные очаги варьирующих размеров с четкими контурами и усилением сосудистого рисунка.

Сонографическая семиотика отдельных нозологических форм НХЛ

Лимфома Беркитта. Представляет собой агрессивный подтип НХЛ со временем удвоения объема опухоли 24–48 часов [12]. Средний возраст больных детей составляет 8 лет [13]. Хотя ЛБ потенциально излечимы, химиотерапия может привести к быстрому лизису опухоли с последующими жизнеугрожающими метаболическими нарушениями, особенно у пациентов с большими опухолями или с сопутствующей патологией почек. Наличие большого абдоминального тканевого образования, не связанного с паренхиматозным органом, – характерный ультразвуковой признак при ЛБ с поражением кишечника. Новообразование может исходить из любого его отдела, но илеоцекальная область является наиболее частым участком поражения желудочно-кишечного тракта, поскольку терминальный отдел подвздошной кишки имеет самую высокую концентрацию лимфатической ткани [12]. Быстрорастущие экстранодальные массы могут поглотить петлю кишечника с развитием кишечной непроходимости. Пораженные брыжеечные ЛУ образуют конгломераты, при этом не отмечается типичной паравертебральной локализации измененных ЛУ, наблюдаемых при других типах лимфом. Вовлечение печени в виде гипоехогенных очагов регистрируется примерно у 20% пациентов. Поражение почек при ЛБ сопровождается нефромегалией, очагами в паренхиме у трети пациентов и гидронефротической трансформацией из-за обструкции мочеточников в половине случаев. При этом почки имеют повышенную корковую эхогенность с изо- или гипоехогенными очагами или без них. Поражение лимфоидной ткани глотки и ЛУ шеи наблюдается у четверти детей с ЛБ. В литературе описывается случай заболевания 10-летнего мальчика с множественными внутрисердечными образованиями, биоптаты которых указывали на лимфому Беркитта [14].

Лимфобластная лимфома. Второй по распространенности тип НХЛ в детском и подростковом возрасте, на ее долю приходится 25–35% всех случаев. Большинство, 70–80%, имеют Т-лимфобластное происхождение, а 20–25% возникают из В-лимфобластов [15]. Основными клиническими проявлениями Т-лимфомы являются респираторные нарушения, связанные с увеличением внутригрудных лимфатических узлов, быстрым развитием синдрома сдавления верхней полой вены (ВПВ), выпотного плеврита и перикардита. Поражаются костный мозг, центральная нервная система, яички, печень, селезенка, кожа и Вальдейерово кольцо [16, 17]. Описан случай первичной Т-клеточной лимфомы сердца у ребенка [18]. При инициальной

локализации патологического процесса в средостении из оптимальных ультразвуковых доступов (супрастернальный, межреберные) лоцируются медиастинальные массы с бугристыми контурами без четкой локализации границ, чаще неоднородной структуры, пониженной эхогенности, компримирующие в разной степени правые камеры сердца и верхнюю полую вену. Констатируются сонографические признаки синдрома ВПВ и в ряде случаев – тромбозы внутренних яремных вен. Может наблюдаться экстравазальная компрессия легочной артерии, определяемая при помощи триплексного сканирования. Поражение периферических узлов характеризуется увеличением их размеров, изменением формы за счет увеличения поперечного размера, отсутствием дифференцировки области сердцевин и снижением акустической плотности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Множественность поражения, значительная доля 3–4-й стадии среди заболевших НХЛ требуют системного подхода при проведении первичного УЗИ у пациентов с лимфаденопатией, вторичной симптоматикой, а также пациентов с гепатоспленомегалией и очаговыми изменениями в паренхиматозных органах по данным предыдущих исследований. Оптимальный методический подход подразумевает диагностику с использованием мультимодального ультразвука по принципу сканирования всего тела и с учетом анамнестических данных для оценки динамики патологического процесса. Таким образом, знание особенностей сонографической симптоматики становится основополагающим для ранней диагностики НХЛ. Настоящее исследование посвящено анализу ультразвуковых проявлений при НХЛ у детей и подростков с проспективно подтвержденным диагнозом в специализированном стационаре, и мы надеемся, что оно окажет помощь специалистам поликлинического звена в диагностике этих новообразований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mărginean C.O., Meliț L.E., Horvath E. (2018) Non-Hodgkin lymphoma, diagnostic, and prognostic particularities in children - a series of case reports and a review of the literature (CARE compliant). *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, e9802. doi: 10.1097/MD.0000000000009802
2. Tavarozzi R., Manzato E., Lombardi A. (2021) Lymph Node Ultrasound in Lymphoproliferative Disorders: Where Are We Now? *J Clin Imaging Sci*, vol. 11, p. 22. doi: 10.25259/JCIS_31_2021
3. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, vol. 127, pp. 2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
4. Murphy S.B. (1980) Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkins lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*, vol. 7, pp. 332–339.
5. Ahuja A.T., Ying M., Ho S.Y. (2008) Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer imaging*, vol. 8, pp. 48–56. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0006
6. Begun I. (2005) Characteristics of the Blood Flow of Cervical Lymph Nodes in Children at Lymphomas and Reactive Hyperplasia. *Ultrasound and Functional Diagnostics*, no 1, pp. 63–67. (in Russian)
7. Chen S., Lin X., Chen X. (2016) Noninvasive evaluation of benign and malignant superficial lymph nodes by virtual touch tissue quantification: A pilot study. *J Ultrasound Med*, 35, pp. 571–5. doi: 10.7863/ultra.15.05053
8. Kharchenko E., Artemyeva A., Semiglazova T. (2017) Differential diagnosis of lymphomas of the mediastinum: a view of the oncologist and pathologist. *Meditsinskiy sovet*, 6, pp. 124–131.
9. Fedorova A., Dmitriev V., Lipay N. (2018) Venous thrombosis in children, adolescents and young adults with lymphomas: incidence, characteristics, risk factors and prognostic value. *Oncohematology*, 13 (2), pp. 9–20. (in Russian)
10. Papadopoulou A.L., Argiriou M., Bonoris M. (1998) Ki-1 lymphoma with cardiac involvement at initial presentation. *Pediatr Hematol Oncol*, vol. 15, pp. 265–269.
11. Lauten M., Vieth S., Hart C. (2014) Cardiac anaplastic large cell lymphoma in an 8-year old boy. *Leukemia Research Reports*, vol. 3, pp. 36–37.
12. Derynkuyu B.E., Boyunaga O., Oztunalı C. (2016) Imaging features of Burkitt lymphoma in pediatric patients. *Diagnostic and Interventional Radiology*, vol. 22, pp. 95–100.



13. Biko D.M., Anupindi S.A., Hernandez A. (2009) Childhood Burkitt Lymphoma: Abdominal and Pelvic Imaging Findings. *American Journal of Roentgenology*, vol. 192, pp. 1304–1315.
14. Meshref M., Sassolas F., Schell M. (2004) Primary cardiac Burkitt lymphoma in a child. *PediatrBlood Cancer*, vol. 42, pp. 380–383.
15. Burkhardt B., Hermiston M.L. (2019) Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*, vol. 185, pp. 1158–1170. doi: 10.1111/bjh.15793
16. Hoelzer D., Gökbuget N., Digel W., Faak T., Kneba M., Reutzel R. (2002) Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, vol. 99, pp. 4379–4385.
17. Semochkin S., Kulikova S., Rumyantsev A. (2013) Lymphoblastic lymphoma: Diagnosis, clinical manifestations, and principles of therapy (Review of literature). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*, vol. 12 (2), pp. 17–29. (in Russian)
18. Park H.K., Choi J.Y., Park Y.H. (2006) Primary cardiac T cell lymphoma in a child. *Pediatr Cardiol*, vol. 27, pp. 177–9.