

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

ДИФFUЗНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА ЯИЧКА. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ И НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Леявин К.Б.¹,
Тараненко А.В.¹,
Брюханов В.Г.²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

² Центр магнитно-резонансной томографии «МРТ-Лидер» (664007, г. Иркутск, ул. Карла Либкнехта, 9, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Леявин Кирилл Борисович,
e-mail: Lelyavink@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Лимфома представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований лимфоцитов, которые могут вовлекать лимфатическую ткань, костный мозг или экстранодальные локализации. В лекции приводится краткий обзор современного состояния проблемы диагностики и лечения первичной лимфомы яичка. Первичная лимфома яичка (ПЛЯ) является редкой лимфоидной злокачественной опухолью. ПЛЯ, хотя и встречается редко, представляет собой наиболее распространённый вид опухоли яичка у мужчин старше 60 лет. Наиболее часто встречающимся гистологическим типом является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. На сегодняшний день нет хорошо задокументированных этиологических факторов или факторов риска ПЛЯ. В отличие от других распространённых новообразований яичка, не наблюдалось статистически значимой связи ПЛЯ с крипторхизмом, травмой, хроническим орхитом или бесплодием. Ультразвуковое исследование, как правило, является методом визуализации первой линии, используемым для характеристики поражений яичка. ПЛЯ проявляется в виде гипэхогенного образования, которое может иметь вид как одиночного крупного образования, так и множественных мелких образований, занимающих большую часть паренхимы яичка или полностью её замещающих. Системное лечение, включая орхиэктомию, химиотерапию, лучевую терапию и интратекальную профилактику, необходимо для всех пациентов с ПЛЯ. Помимо достижения полной ремиссии, целью лечения ПЛЯ является предотвращение рецидивов в контралатеральное яичко и центральную нервную систему. Представленный материал дополнен собственным наблюдением и иллюстративным материалом. Персональные медицинские данные публикуются с письменного согласия пациента. В нашем случае возраст пациента составил 38 лет, что не попадает в указанную возрастную группу для первичной лимфомы яичка. На наш взгляд, публикация данного клинического случая и анализа научной литературы по данной теме является актуальной.

Ключевые слова: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная лимфома яичка, неходжкинская лимфома

Статья поступила: 15.06.2023

Статья принята: 08.11.2023

Статья опубликована: 05.12.2023

Для цитирования: Леявин К.Б., Тараненко А.В., Брюханов В.Г. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома яичка. Клиническая лекция и наблюдение из практики. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(5): 81-91. doi: 10.29413/ABS.2023-8.5.8

TESTICULAR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. CLINICAL LECTURE AND CASE REPORT

Lelyavin K.B. ¹,
Taranenko A.V. ¹,
Bryukhanov V.G. ²

¹ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education – Branch
Campus of the Russian Medical Academy
of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,
Russian Federation)

² Center for Magnetic Resonance Imaging
“MRT-Lider” (Karla Liebknekhta str. 9, Irkutsk
664007, Russian Federation)

Corresponding author:
Kirill B. Lelyavin,
e-mail: lelyavink@rambler.ru

ABSTRACT

Lymphoma is a heterogeneous group of lymphocyte malignancies that may involve lymphatic tissue, bone marrow, or extranodal sites. The lecture provides a brief overview of the current state of the problem of diagnosis and treatment of primary testicular lymphoma. Primary testicular lymphoma (PTL) is a rare lymphoid malignancy. Though it is rare, PTL is the most common type of testicular tumor in men over 60 years of age. The most common histological type is diffuse large B-cell lymphoma. To date, there are no well-documented etiological or risk factors for PTL. In contrast to other common testicular neoplasms, there was no statistically significant association of PTL with cryptorchidism, trauma, chronic orchitis, or infertility. Ultrasound is generally the first-line imaging method used to characterize testicular lesions. PTL manifests itself in the form of a hypoechoic formation, which can take the form of either a single large formation or multiple small formations that occupy most of the testicular parenchyma or completely replace it. Systemic treatment, including orchidectomy, chemotherapy, radiation therapy, and intrathecal prophylaxis, is necessary for all patients with PTL. In addition to achieving complete remission, the goal of PTL treatment is to prevent recurrences in the contralateral testis and central nervous system. The presented information is supplemented by our own observation and images. Personal medical data is published with the written consent of the patient. In our case, the patient's age was 38 years, which does not fall into the specified age group for primary testicular lymphoma. In our opinion, the publication of this clinical case and analysis of scientific literature on this topic are relevant.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, primary testicular lymphoma, non-Hodgkin lymphoma

Received: 15.06.2023
Accepted: 08.11.2023
Published: 05.12.2023

For citation: Lelyavin K.B., Taranenko A.V., Bryukhanov V.G. Testicular diffuse large B-cell lymphoma. Clinical lecture and case report. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(5): 81-91. doi: 10.29413/ABS.2023-8.5.8

Первичная лимфома яичка (ПЛЯ) является одной из наиболее редких и агрессивных форм лимфопротиферативных неоплазий с первичным опухолевым ростом преимущественно из внекостномозговой лимфоидной ткани, характеризующаяся непрерывным процессом рецидивирования и имеющая плохой прогноз. Наиболее распространённым гистотипом ПЛЯ является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДКВКЛ) [1]. Частым клиническим симптомом ПЛЯ является односторонний безболезненный отёк яичка, развивающийся в течение нескольких недель, месяцев и даже лет.

Лимфопротиферативные неоплазии представляют гетерогенную группу заболеваний, имеющие общие звенья патогенеза, которые подразделяют на ходжкинские и неходжкинские лимфомы. Для ходжкинских лимфом характерно наличие специфических изменений (гранулём с крупными многоядерными клетками Березовского – Штернберга) в лимфатических узлах на фоне первичного внекостномозгового опухолевого поражения лимфатической системы; к неходжкинским лимфомам относят все остальные первичные внекостномозговые опухоли лимфатической системы, которые разделяют на Т- и В-клеточные группы и ряд подгрупп [2]. Первичная тестикулярная ДКВКЛ исходно возникает только в яичке, она не связана с лимфомой в другом месте и лейкоемией. Поражение яичка на фоне системной лимфомы/лейкемии трактуется как вторичная лимфома яичка. Поскольку ПЛЯ встречается редко, попытки прояснить ее клинические характеристики, прогностические исходы в основном опираются на отчёты о клинических случаях и анализе небольшой когорты пациентов, и, к сожалению, данные должным образом не проанализированы на уровне большой популяции.

ИСТОРИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В научной литературе первое упоминание о первичной лимфоме яичка появилось в 1856 г. в практическом трактате о болезнях яичка, семенного канатика и мошонки, написанном британским хирургом Томасом Близардом Кёрлингом (Thomas Blizard Curling; 1811–1888), который прославился своим умением лечить болезни яичек [3]. Позже ПЛЯ описал в своей статье, опубликованной в 1877 г. во французском Бюллетене общества патологии, М. Malassez [4].

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) относятся к наиболее часто диагностируемым гематологическим злокачественным опухолям во всём мире, составляя почти 3 % всех диагнозов рака, встречаются преимущественно у белых мужчин европейского и латиноамериканского происхождения старше 65 лет [5]. По данным Международного агентства по изучению рака, в 2015 г. во всём мире было диагностировано около 414 772 новых случаев НХЛ [5]. Пятилетняя выживаемость при НХЛ составляет 72,0 %, а при лимфоме Ходжкина – 86,6 %. По прогнозам, в 2023 г. от лимфомы умрёт почти 21 000 человек, что составляет 3,5 % всех смертей от рака. Средний возраст

пациентов на момент установления диагноза для пациентов с НХЛ составляет 67 лет, а средний возраст на момент смерти – 76 лет, при этом лимфому Ходжкина чаще всего удаётся обнаружить в возрасте от 20 до 34 лет, а из-за более высокой выживаемости среди пациентов молодого возраста средний возраст смерти составляет 68 лет [6]. Система классификации Всемирной организации здравоохранения определяет более 90 различных подтипов [7]. НХЛ могут возникать практически в каждом органе [8]. Дальнейшая классификация отдельных подтипов лимфомы выходит за рамки этой статьи, однако в конечном итоге каждый из них определяется морфологией, иммунофенотипом, генетическими, молекулярными и клиническими особенностями.

Первичная лимфома яичка является крайне редкой формой экстранодальной НХЛ, составляя 3–9 % злокачественных новообразований яичка и 1–2 % НХЛ, а также имеет тенденцию гематогенным путём рецидивировать в центральную нервную систему, кожу, лёгкие, плевру, кольцо Вальдейера, мягкие ткани и глаза, иногда скрывая первичную локализацию очага [9]. ПЛЯ является наиболее распространённым типом экстранодальных лимфом, поражающих мочеполовую систему; на её долю приходится 3,04 % (лимфома почки – 0,22 %, мочевого пузыря – 0,18 %, предстательной железы – 0,01 %) [9]. Истинная заболеваемость ПЛЯ по-прежнему точно неизвестна. Зарубежные источники подтверждают редкость ПЛЯ с ежегодной заболеваемостью от 0,09 до 0,26 на 100 000 человек [10]. При среднем возрасте постановки диагноза от 66 до 68 лет ПЛЯ является наиболее частым злокачественным новообразованием у мужчин старше 60 лет с постепенно увеличивающимся риском развития заболевания с возрастом и частым двусторонним поражением органа (8–38 %) [10]. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома является наиболее распространённым подтипом лимфомы, в том числе и тестикулярной локализации, на долю которой приходится от 30 до 40 % всех новых диагнозов НХЛ. ДКВКЛ включает В-клеточные лимфомы средней и высокой степени злокачественности с различным молекулярным фоном, клиническим течением и ответной реакцией на лечение. До трети ДКВКЛ имеют экстранодальную локализацию, чаще всего это желудочно-кишечный тракт, кожа и мягкие ткани, кости и органы мочеполовой системы [10]. С первичным поражением яичка в научной литературе описаны единичные случаи (лимфома Беркитта, лимфобластная лимфома, плазмоцитома, Т-клеточная лимфома) других вариантов лимфом [11]. До 90 % ДКВКЛ диагностируются на первой и второй стадии [12].

Тестикулярная ДКВКЛ часто инфильтрирует эпидидимис, семенной канатик и забрюшинные лимфатические узлы. Помимо склонности к поражению контралатерального яичка, процесс может распространяться на центральную нервную систему (ЦНС), а также в другие экстранодальные участки: кожу, лёгкие, почки, надпочечники, желудочно-кишечный тракт и др. [13]. Рецидив ДКВКЛ яичка в ЦНС возникает у 5 % пациентов [14]. У 25 % пациентов с ДКВКЛ имеется вторичное распространение в сердце [15, 16].

ПАТОГЕНЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ДИФFUЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ И ФАКТОРЫ РИСКА

Этиология ПЛЯ в настоящее время точно не определена и остаётся малоизученной. До сих пор ведутся дискуссии о факторах, способствующих развитию данного заболевания. Определённое значение имеет генетическая предрасположенность, также увеличивают риск образования лимфомы инфекционные и воспалительные факторы.

Родственники первой степени родства у пациентов с НХЛ и лимфомой Ходжкина имеют повышенный риск развития лимфомы – соответственно в 1,7 и 3,1 раза. Семейный анамнез определённого подтипа лимфомы связан с развитием того же самого подтипа [6]. Существует три основных механизма, посредством которых инфекция увеличивает риск лимфомы: прямая трансформация лимфоцитов, иммуносупрессия и хроническая антигенная стимуляция [6]. Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шёгрена, дерматомиозит и целиакия (глютеновая болезнь) являются воспалительными состояниями, которые повышают риск развития лимфомы из-за специфических для заболевания причин и постоянного приёма иммунодепрессантов [6]. Модифицируемые факторы риска включают употребление табака и ожирение (индекс массы тела – 30 кг/м² или выше). Имплантаты и длительное воздействие пестицидов также связаны с НХЛ [6]. ВИЧ-инфекция является признанным фактором риска агрессивных и первичных экстра-нодальных лимфом и единственным хорошо описанным этиологическим фактором тестикулярной ДКВКЛ.

Тестикулярная ДКВКЛ представляет собой злокачественное новообразование В-клеток, при котором нарушаются нормальное развитие и дифференцировка В-клеток. Использование цитогенетики, флуоресцентной гибридизации *in situ* и сравнительной геномной гибридизации массивов показало, что генетические изменения в первичной тестикулярной ДКВКЛ часто включают сложные аномалии, такие как транслокация, трисомия, амплификация и делеция. Наиболее часто наблюдаются аномалии 3q27 и делеция 6q; последняя может быть единственной цитогенетической аномалией [17].

Важную роль в патогенезе ПЛЯ и прогнозе заболевания играет микроокружение ДКВКЛ [18]. В последние десятилетия было показано, что нейтрофилы способствуют прогрессированию опухоли, в том числе и ПЛЯ [19]. Было выявлено несколько механизмов, свидетельствующих о роли нейтрофилов в высокой вероятности прогрессирования. Один из них – это секреция различных цитокинов, таких как интерлейкин-2, интерлейкин-10, и высокое содержание незрелых клеток [20]. В то же время повышенное количество нейтрофилов связано с мощными противоопухолевыми эффекторными клетками, особенно у пациентов с лимфомами [21]. Т-лимфоциты, в основном состоящие из CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток, играют важную роль в клеточно-опосредованном иммунитете. Небольшое количество проникающих в опухоль

CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток показало в научных исследованиях связь с плохим прогнозом у пациентов с ПЛЯ (повышенный риск прогрессирования и смерти) [22].

Первичная тестикулярная ДКВКЛ развивается в иммунопривилегированном участке за гемато-тестикулярным барьером и имеет молекулярный профиль, очень похожий на первичную лимфому ЦНС, включая мутации MYD88^{L265P} (70–80 %), CD79B и CDKN2A (88 %), а также изменения в локусах PD-1/PD-2 (50 %) [23]. В большинстве клинических случаев встречается фенотип ABC и геномный подтип MCD [24].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет ДКВКЛ как опухоль из крупных и средних В-лимфоцитов с размерами ядра, сопоставимыми или превышающими размер нормального макрофага или в два раза превышающими размер нормального лимфоцита. К особенностям ДКВКЛ относят диффузный рост опухолевых клеток с инфильтрацией лимфатических узлов и/или нелимфатических органов и тканей крупными лимфоидными В-клетками. Морфологически ДКВКЛ характеризуется диффузной инфильтрацией клеток среднего и крупного размера с крупными ядрышками и обильной цитоплазмой, которые разрушают и стирают основную архитектуру поражённой лимфатической ткани. Клетки, как правило, экспрессируют пан-В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a и CD45). Большинство клеток также экспрессируют поверхностный иммуноглобулин. Примерно в 14 % случаев лимфом экспрессируется CD30, что может свидетельствовать о благоприятном прогнозе [25].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

ПЛЯ не имеет специфических клинических признаков. Наиболее частым клиническим симптомом ПЛЯ является одно- или двухсторонний отёк яичка (мошонки), развивающийся в течение длительного времени (несколько недель, месяцев и даже лет), как правило, безболезненный [13]. У 35 % пациентов с ПЛЯ наблюдается двусторонний отёк яичек [13]. В 40 % случаев ПЛЯ связана с развитием гидроцеле, а урологи являются первыми консультантами, к которым обращаются пациенты. В некоторых случаях ПЛЯ может начинать проявляться с появления резкой боли в яичке. В дополнение к увеличению размеров яичка могут присоединиться системные проявления, такие как лихорадка, анорексия, ночная потливость и потеря веса, что встречается у 25–41 % пациентов [13]. В ходе заболевания часто развивается местное распространение процесса на придатки яичек, семенной канатик и кожу мошонки, регионарные забрюшинные лимфатические узлы [13].

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее широко используемым методом визуализации новообразований яичка продолжает оставаться ультразвуковое исследование (УЗИ). Как правило, тестикулярная ДКВКЛ характеризуется локальной или диффузной «гиперваскуляризацией» на цветном доплеровском

УЗИ. Было высказано предположение, что, если при цветной доплерографии мошонки у пациентов с жалобами на безболезненный отёк мошонки выявляется гиперваскуляризация, то в качестве дифференциального диагноза следует рассматривать лимфому/лейкемию яичка [26]. Средний размер ПЛЯ при первичном УЗИ составляет 5,0 см (межквартильный интервал 4,1–7,1 см) [13].

Поскольку ПЛЯ представляют собой подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, которая является фтордезоксиглюкозо-зависимой, для определения степени поражения следует использовать позитронно-эмиссионную томографию – компьютерную томографию (ПЭТ-КТ). Биопсия костного мозга необходима только при ДКВКЛ, в случаях выявления дискордантной гистологической картины и при отрицательных результатах ПЭТ-КТ. К сожалению, возможности ПЭТ-КТ не позволяют обнаружить поражение ЦНС, так как она естественным образом поглощает фтордезоксиглюкозу, поэтому для исключения поражения ЦНС рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга и люмбальной пункции с последующим проведением цитологии и проточной цитометрии [27]. Поражение ЦНС (мозговых оболочек, эпидурального пространства и паренхимы головного мозга) при тестикулярной ДКВКЛ почти всегда приводит к неблагоприятным исходам со средней выживаемостью после постановки диагноза поражения ЦНС всего 2–5 месяцев [27].

Помимо достижения полной ремиссии, лечение первичной тестикулярной ДКВКЛ направлено, прежде всего, на достижение как местного, так и системного контроля над заболеванием, а также на предотвращение возможного рецидива в контралатеральное яичко и ЦНС. Из-за редкости заболевания рандомизированные исследования III фазы не проводились, а международно признанный стандарт лечения тестикулярной ДКВКЛ основан на данных ретроспективного анализа серии случаев и исследований II фазы [28].

В настоящее время на момент постановки диагноза пациенту с первичной ДКВКЛ следует предложить мультимодальный подход к лечению, включающий хирургическое вмешательство в объёме одно- или двухсторонней орхофуникулэктомии, комбинированную химиотерапию на основе антрациклинов, профилактическую интратекальную химиотерапию и кранио-мошоночное облучение. Орхиэктомия является основным и обязательным первоначальным методом лечения и диагностики у всех пациентов независимо от стадии онкологического процесса, обеспечивая морфологическую верификацию диагноза, с последующим проведением цитологического, гистологического, иммуногистохимического и кариологического исследований удалённого яичка. Кроме того, следует помнить, что сохранение гемато-тестикулярного барьера не позволяет воздействовать на опухоль яичка химиотерапевтическими препаратами, а опухолевые клетки яичка могут также экспрессировать высокие уровни лекарственно-устойчивых белков, что также способствует развитию резистентности при проведении химиотерапии.

Тестикулярная ДКВКЛ является чрезвычайно агрессивным злокачественным новообразованием с низким

уровнем общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования: 5-летняя выживаемость без прогрессирования и 5-летняя общая выживаемость составляют 35,4 % (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 14,8–56,0 %) и 53,4 % (95% ДИ: 30,1–76,7 %) соответственно [13]. Прогноз для ДКВКЛ яичка неблагоприятный, особенно если диссеминирование заболевания проявляется в течение первого года после постановки диагноза [29]. Повышения уровня выживаемости (общей – до 85 %, без прогрессирования – до 74 %) удаётся достичь у пациентов с местной/ограниченной стадией первичной ДКВКЛ яичка при использовании антрациклинсодержащей химиотерапии в сочетании с ритуксимабом, профилактической контралатеральной лучевой терапии мошонки и профилактической интратекальной химиотерапии [30]. Несмотря на то, что существуют исследования, которые не продемонстрировали улучшение выживаемости у пациентов с тестикулярной ДКВКЛ [31], тем не менее, несколько исследований подтвердили, что добавление к химиотерапии ритуксимаба (375 мг/м²) по схемам R-СНОР (циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м², винкристин 1,4 мг/м², преднизолон 100 мг) приводит к значительному снижению количества рецидивов в ЦНС при ПЛЯ [32, 33]. Местная/ограниченная стадия (I и II) процесса в соответствии с международной классификацией Анн-Арбор (1971), выполнение химиотерапии после орхиэктомии, а также низкий показатель международного прогностического индекса (менее 2) являются независимыми факторами, коррелирующими с увеличением выживаемости пациентов с тестикулярной ДКВКЛ [13].

Если не проводится контралатеральное облучение яичка, риск развития рецидива ПЛЯ составляет 42 % в течение 15 лет [34]. Многочисленные научные исследования убедительно продемонстрировали, что отсутствие профилактического контралатерального облучения является плохим предиктором прогноза [35, 36]. Следует ли проводить профилактическую контралатеральную орхиэктомию, ещё предстоит изучить.

Использование химиотерапии, содержащей высокие дозы метотрексата, позволяет снизить риск рецидива в ЦНС [37]. Однако высокие дозы метотрексата являются ресурсоёмкой терапией со значительной токсичностью, поэтому её следует назначать только пациентам с высоким риском рецидива поражения ЦНС. Ритуксимаб позволяет улучшить выживаемость, но не снижает частоту рецидивов в ЦНС [37].

С целью формирования опыта и структурирования медицинских знаний у специалистов, занимающихся лечением пациентов урологического профиля, представляем клиническое наблюдение – случай первичной тестикулярной ДКВКЛ, которую лечили в соответствии с рекомендациями SCARE (Surgical CAse REport) 2020 г. [38].

В нашу клинику 09.09.2022 обратился пациент Т. 1984 года рождения (38 лет) с основной жалобой на безболезненное увеличение правого яичка в объёме. Считает себя больным в течение года, когда обнаружил изменение размеров мошонки справа; проходил лечение у уролога по месту жительства с подозрением на орхоэпидидимит, принимал антибиотики. Эффекта от прово-

димого лечения не отмечал, правое яичко продолжало увеличиваться в размерах.

При первичном осмотре кожа наружных половых органов не изменена, бледно-розового цвета, морщинистая, без патологических включений (рис. 1). Мошонка асимметрична по форме, справа увеличена в размерах, при поверхностной пальпация органов мошонки справа определяется безболезненное плотноэластическое образование размером 4 × 6 см. При глубокой пальпация яичек справа яичко увеличено в размерах, овоидной формы, по консистенции плотноэластическое, гладкое, свободной жидкости не определяется. Слева яичко эластичное, мягкоэластичной консистенции, гладкое. Придаток яичка с двух сторон расположен симметрично, мягкий по консистенции, не имеет дополнительных включений. Элементы семенного канатика пальпируются в виде круглого плотного свободно смещаемого тяжа, патологические включения не пальпируются. Вены семенного канатика не расширены. При осмотре и пальпации полового члена, паховой области, нижней части живота и промежности особенностей не выявлено.



РИС. 1.
Пациент Т. Внешний вид наружных половых органов
FIG. 1.
Patient T. Appearance of the external genitalia

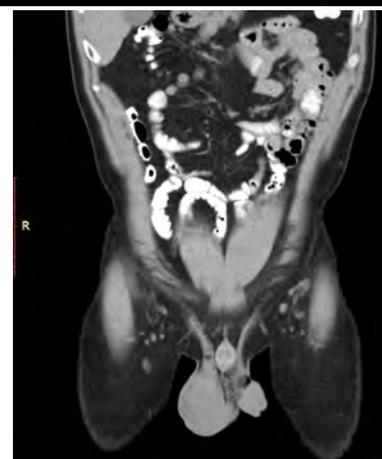
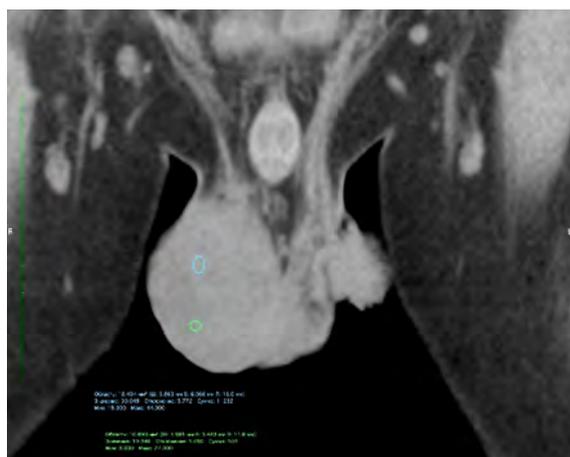


РИС. 2.
Пациент Т. Первичная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома яичка. Компьютерная томография с контрастным усилением: увеличенное в размерах правое яичко (56 × 43 мм)

FIG. 2.
Patient T. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. Contrast-enhanced computed tomography: enlarged right testis (56 × 43 mm)

На приёме уролога выполнено ультразвуковое исследование органов мошонки: обнаружено объёмное гипоэхогенное образование правого яичка, занимающее $\frac{3}{4}$ органа. Размер правого яичка – 36,7 см³, с чёткими контурами. В доплеровском режиме отмечается диффузная гиперваскуляризация правого яичка. В контралатеральном яичке изменений не выявлено. Лабораторные показатели, включая тестикулярные онкомаркеры, были в пределах референтных значений. При эндоскопическом исследовании верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта патологии не выявлено.

13.10.2022 проведено ультразвуковое исследование вен нижних конечностей: патологии не выявлено.

12.10.2022 проведена нативная высокоразрешающая мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с первичной коллимацией 64 × 0,6 мм, толщиной реформирования срезов 1,0–5,0 мм и последующим трёхмерным анализом изображений (рис. 2). В зоне сканирования правое яичко увеличено в размере (56 × 43 мм), неоднородной структуры (до 14–33 ед. Н.). Других патологических данных не установлено. На основании выше

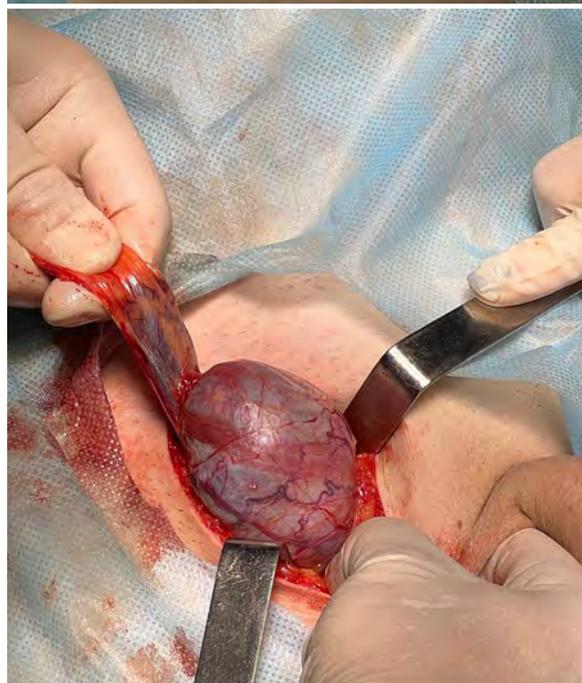
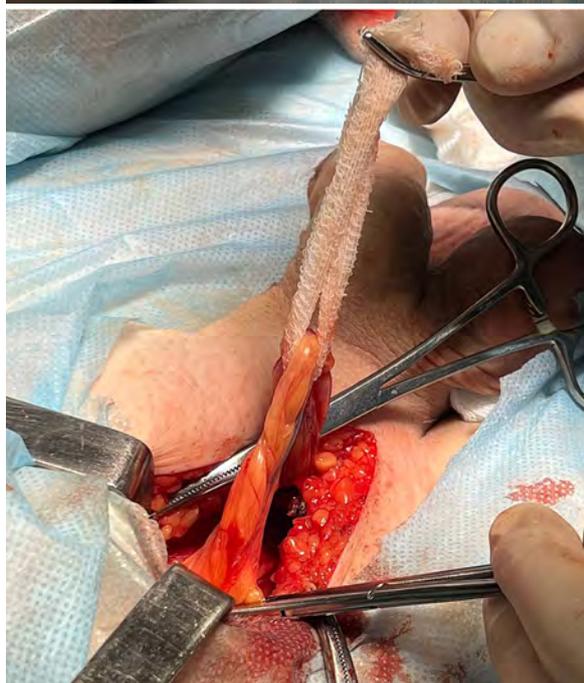
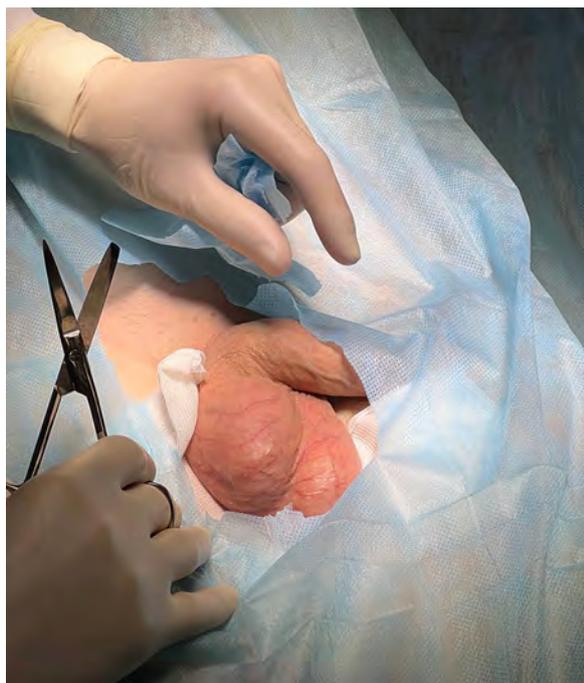


РИС. 3.
Пациент Т. Интраоперационные снимки: правосторонняя радикальная паховая орхофуникүлектомия

FIG. 3.
Patient T. Intraoperative images: right-side radical inguinal orchi-funiculectomy

изложенного был поставлен предварительный диагноз: Злокачественное новообразование правого яичка 1a кл. гр. (C62.2).

27.10.2022 первым этапом пациенту была выполнена радикальная правосторонняя орхофуникулэктомия с высокой перевязкой семенной вены под общей анестезией (рис. 3).

Макроскопически удалённая опухоль правого яичка представляла собой твёрдую, гомогенную серо-белую массу с дольчатым видом, замещающую полностью яичко, не спаянную с окружающими тканями (рис. 4). С момента первичного обращения за медицинской помощью и верификации диагноза прошло 12 месяцев.

По результатам гистологического исследования 15.11.2022 в микропрепаратах удалённой опухоли правого яичка установлен диффузный рост неходжкинской лимфомы из клеток крупных и средних размеров. Опухоль правого яичка образована крупными лимфоидными клетками, диаметр которых превышал размер малого лимфоцита в 4–5 раз, с диффузным характером роста. Морфологически преобладающей клеточной популяцией были центробласты, характеризующиеся везикулярной структурой хроматина, 2–4 ядрышками, расположенными у ядерной мембраны и умеренно развитой амфифильной цитоплазмой (рис. 5).

Дополнительно проведено (17.11.2022) иммуногистохимическое исследование опухоли правого яичка на иммуногистостейнере Bond-maX (Leica Microsystems, Германия) с использованием панели антител Novocastra/Leica к CD20 (клон L26), CD3 (клон LN10), CD10 (клон 56C6),

CD5 (клон 4C7), Cyclin D1 (D1-GM), CD23 (клон 1B12), bcl-6 (клон LN22), MUM1 (клон MuM1p) и Ki-67 (клон MM1). Иммунофенотип лимфомы был представлен экспрессией пан-В-клеточного антигена CD20, а также CD23, bcl-6 и MUM1 и отсутствием экспрессии остальных вышеперечисленных антигенов. Проллиферативная активность опухоли по экспрессии Ki-67 составляла около 80 %. Клетки опухоли характеризовались следующим иммунофенотипом: CD20+, CD3–, CD10–, CD5–, cyclin D1–, CD23+, bcl-6+, MUM1+ и Ki-67+ (около 80 %). С учётом гистологической картины и полученных результатов иммуногистохимического исследования новообразование правого яичка классифицировано как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома из клеток негерминогенного происхождения (активированных клеток).

Послеоперационный период (3-и сутки) был осложнён нижнедолевой инфаркт-пневмонией слева S 7/8/ДН0 (по шкале Clavien – Dindo 1), с клиническими проявлениями (подтверждена на основании лабораторных и инструментальных исследований), в результате острого флелотромбоза подколенной-берцового сегмента слева и периферической левосторонней тромбоэмболии лёгочной артерии. Консервативное лечение получал в отделении сосудистой хирургии, выписан с улучшением в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения основного заболевания.

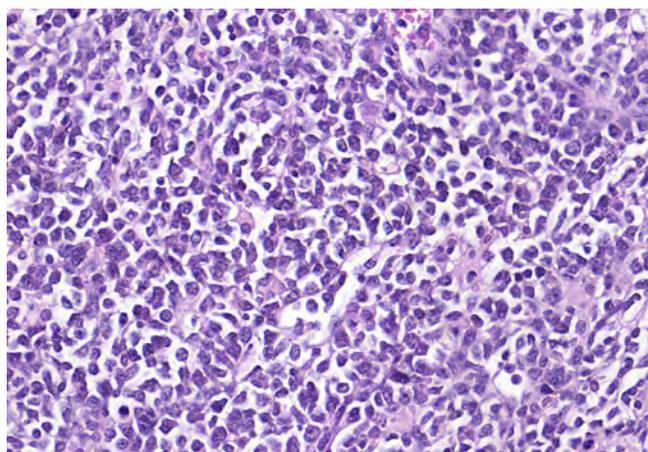
Диагноз основной: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, non-GCB тип, с поражением правого яичка (C83.3). IE стадия. Состояние после орхофуникулэктомии справа; паллиативная химиотерапия (1 курс



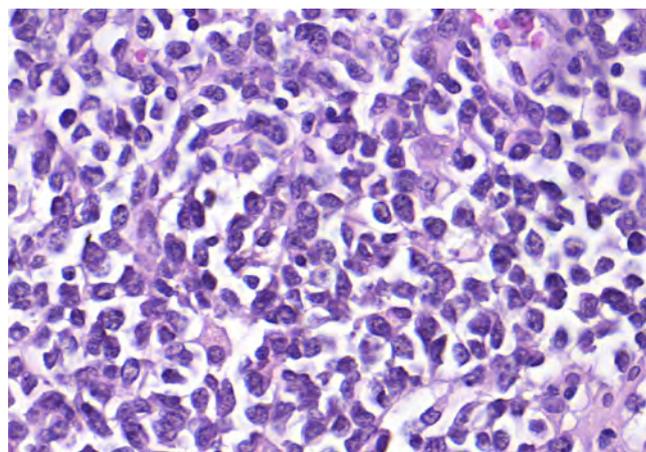
РИС. 4.
Пациент Т. Первичная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома яичка: макроскопический препарат



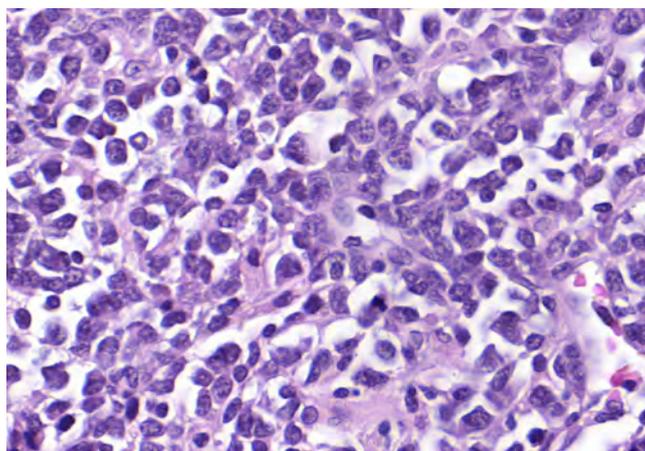
FIG. 4.
Patient T. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: gross morphology



а



б



в

РИС. 5.

Пациент Т. Первичная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома яичка. Гистологическое исследование: изображение демонстрирует опухоль яичка, состоящую из диффузных слоев и дискретных атипичных клеток среднего и крупного размера с бледно-эозинофильной или прозрачной цитоплазмой. Преобладающей клеточной популяцией являются центробласты, характеризующиеся везикулярной структурой хроматина, 2–4 ядрышками, расположенными у ядерной мембраны и умеренно развитой амфотильной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином; ув. $\times 200$ (а), $\times 400$ (б, в)

FIG. 5.

Patient T. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. Histology: the image demonstrates testicular tumor consisting of diffuse layers and discrete atypical cells of medium to large size with pale eosinophilic or clear cytoplasm. The predominant cell population is centroblasts, characterized by a vesicular chromatin structure, 2–4 nucleoli located at the nuclear membrane and moderately developed amphophilic cytoplasm. Hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 200$ (а), $\times 400$ (б, в)

по схеме R-CHOP), II клиническая группа. Морфологическое заключение: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, non-GCB тип, CD20+, CD23+, bcl-6+, MUM1+, индекс пролиферативной активности Ki-67 = 80 %. Состояние после правосторонней радикальной паховой орхофуникулэктомии. Осложнение: острый флеботромбоз подколенно-берцового сегмента слева (I80.2). Периферическая левосторонняя тромбоэмболия лёгочной артерии (I26.9). Левосторонняя нижнедолевая инфаркт пневмония S 7/8/ДНО (J18.8).

Вторым этапом после радикально удалённого первичного очага запланирована системная химиотерапия по схеме R-CHOP. В течение 3 месяцев после установления диагноза инвазии в другие локализации не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная тестикулярная ДКВКЛ является уникальной формой агрессивных В-клеточных лимфом с характерным генетическим профилем. Представленный клинический случай первичной тестикулярной ДКВКЛ убедительно демонстрирует, что опухоль встречается не только у мужчин после 60 лет, но и более раннем возрасте; указывает на важность патоморфологической диагностики и использования дополнительных иммуногистохимических методов исследования для постановки точного диагноза и проведения дифференциальной диагностики. В то же время физикальная оценка наружных половых органов продолжает оставаться важней-

шим этапом диагностики урологических заболеваний. Ввиду отсутствия стандартизированных протоколов ведения пациентов с первичной лимфомой яичка необходимо продолжать анализ и обсуждение данных клинических случаев в повседневной урологической практике.

Эволюция лечения первичной тестикулярной ДКВКЛ за последнее десятилетие является прекрасным примером успешных трансляционных исследований, благодаря которым более глубокое понимание патогенеза заболевания способствовало разработке наиболее эффективных методов лечения. Однако рецидив в центральную нервную систему остаётся серьёзной проблемой, и будущие исследования должны быть сосредоточены на определении наилучшей стратегии лечения для уменьшения риска его возникновения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Menter T, Ernst M, Drachneris J, Dirnhofner S, Barghorn A, Went P, et al. Phenotype profiling of primary testicular diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol*. 2014; 32: 72-81. doi: 10.1002/hon.2090
2. Казакевич В.И., Митина Л.А., Скрепцова Н.С., Востров А.Н., Майорова М.В., Прозорова Э.В., и др. Ультразвуковое исследование при лимфоме с поражением малого таза. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015; 45: 75-76. [Kazakevich VI, Mitina LA, Skreptsova NS, Vostrov AN, Mayorova MV, Prozorova EV, et al. Ultrasound examination in lymphoma with pelvic involvement. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2015; 45: 75-76. (In Russ.)].
3. Curling TB. *A practical treatise on the diseases of testis and of the spermatic cord and scrotum*. Philadelphia; 1856.
4. Malassez M. Lymphadenome du testicule, rapport sur la candidature de M. Letulle, interne des hospitaux au titre de member adjoint. *Bull Soc Anta (Paris)*. 1877; 52: 176-178.
5. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021; 9(1): 5. doi: 10.3390/medsci9010005
6. Lewis WD, Lilly S, Jones KL. Lymphoma: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2020; 101(1): 34-41.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375-2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
8. Palumbo C, Mazzone E, Mistretta FA, Knipper S, Tian Z, Perrotte P, et al. Primary lymphomas of the genitourinary tract: A population-based study. *Asian J Urol*. 2020; 7(4): 332-339. doi: 10.1016/j.ajur.2019.11.002
9. Ma RZ, Tian L, Tao LY, He HY, Li M, Lu M, et al. The survival and prognostic factors of primary testicular lymphoma: Two-decade single-center experience. *Asian J Androl*. 2018; 20(6): 615-620. doi: 10.4103/aja.aja_73_18
10. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol*. 1999; 26: 259-269.
11. Тумян Г.С., Ковригина А.М., Тимофеева О.Л., Пробатова Н.А., Шолохова Е.Н., Тупицын Н.Н., и др. Особенности клинического течения и прогноз больных неходжкинской лимфомой с первичной локализацией в яичке. *Современная онкология*. 2006; 8(4): 22-26. [Tumyan GS, Kovrigina AM, Timofeeva OL, ProbatoVA NA, Sholokhova EN, Tupitsyn NN, et al. Features of the clinical course and prognosis of patients with non-Hodgkin lymphoma with primary localization in the testicle. *Journal of Modern Oncology*. 2006; 8(4): 22-26. (In Russ.)].
12. Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, Williams MV. Primary testicular lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012; 24(5): 358-365. doi: 10.1016/j.clon.2012.02.005
13. Chen B, Cao DH, Lai L, Guo JB, Chen ZY, Huang Y, et al. Adult primary testicular lymphoma: clinical features and survival in a series of patients treated at a high-volume institution in China. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 220. doi: 10.1186/s12885-020-6711-0
14. Lemma SA, Kuusisto M, Haapasaari KM, Sormunen R, Lehtinen T, Klaavuniemi T, et al. Integrin alpha 10, CD44, PTEN, cadherin-11 and lactoferrin expressions are potential biomarkers for selecting patients in need of central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma. *Carcinogenesis*. 2017; 38(8): 812-820. doi: 10.1093/carcin/bgx061
15. Roberts WC, Glancy DL, Devita VT. Heart in malignant lymphoma (Hodgkin's disease, lymphosarcoma, reticulum cell sarcoma and mycosis fungoides): A study of 196 autopsy cases. *Am J Cardiol*. 1968; 22: 85-107. doi: 10.1016/0002-9149(68)90250-6
16. Yasen Z, Kazzazi F, Ioannides K, Velmurugan S, Zegocki K, Li C. A case at crossroads-urological presentation, cardiac complication and haematological diagnosis: Should imaging be pursued prior to orchidectomy at all costs? *J Surg Case Rep*. 2021; 2021(5): rjab177. doi: 10.1093/jscr/rjab177
17. Horne MJ, Adeniran AJ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135(10): 1363-1367. doi: 10.5858/arpa.2010-0158-RS
18. Scott DW, Gascoyne RD. The tumor microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14(8): 517-534. doi: 10.1038/nrc3774
19. Moses K, Brandau S. Human neutrophils: Their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells. *Semin Immunol*. 2016; 28: 187-196. doi: 10.1016/j.smim.2016.03.018
20. Salazar-Onfray F, Lopez MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007; 18: 171-182. doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.01.015
21. Brandau S, Dumitru CA, Lang S. Protumor and antitumor functions of neutrophil granulocytes. *Semin Immunopathol*. 2013; 35: 163-176. doi: 10.1007/s00281-012-0344-6
22. Leivonen SK, Pollari M, Brück O, Pellinen T, Autio M, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. T-cell inflamed tumor microenvironment predicts favorable prognosis in primary testicular lymphoma. *Haematologica*. 2019; 104(2): 338-346. doi: 10.3324/haematol.2018.200105
23. Oishi N, Kondo T, Nakazawa T, Mochizuki K, Tanioka F, Oyama T, et al. High prevalence of the MYD88 mutation in testicular lymphoma: Immunohistochemical and genetic analyses. *Pathol Int*. 2015; 65(10): 528-535. doi: 10.1111/pin.12336
24. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell

lymphoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(15): 1396-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1801445

25. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94(5): 604-616. doi: 10.1002/ajh.25460

26. Mazzu D, Jeffrey RB Jr, Ralls PW. Lymphoma and leukemia involving the testicles: Findings on gray-scale and color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 164: 645-647. doi: 10.2214/ajr.164.3.7863887

27. Benevolo G, Stacchini A, Spina M, Ferreri AJ, Arras M, et al. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood.* 2012; 120: 3222-3228. doi: 10.1182/blood-2012-04-423095

28. Pollari M, Leivonen SK, Leppä S. Testicular diffuse large B-cell lymphoma-clinical, molecular, and immunological features. *Cancers (Basel).* 2021; 13(16): 4049. doi: 10.3390/cancers13164049

29. Ballen KK, Hasserjian RP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 15-2004. A 31-year-old man with bilateral testicular enlargement. *N Engl J Med.* 2004; 350(20): 2081-2087. doi: 10.1056/NEJMcp049003

30. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(20): 2766-2772. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4187

31. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: A population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol.* 2009; 27(31): 5227-5232. doi: 10.1200/JCO.2009.22.5896

32. Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, et al. Incidence and risk factors of central nervous

system recurrence in aggressive lymphoma—a survey of 1693 patients treated in protocols of the German high-grade non-Hodgkin's lymphoma study group (DSHNHL). *Ann Oncol.* 2007; 18(1): 149-157. doi: 10.1093/annonc/mdl327

33. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, Gascoyne RD, Sehn LH, Savage KJ. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: The impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann Oncol.* 2010; 21(5): 1046-1052. doi: 10.1093/annonc/mdp432

34. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21(1): 20-27. doi: 10.1200/JCO.2003.11.141

35. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Ronald SG. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: A population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5227-5232. doi: 10.1200/JCO.2009.22.5896

36. Mazloom A, Fowler N, Medeiros LJ, Iyengar P, Horace P, et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma.* 2010; 51: 1217-1224. doi: 10.3109/10428191003793358

37. Holte H, Leppä S, Björkholm M, Fluge O, Jyrkiö S, Delabie J, et al. Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: Results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 1385-1392. doi: 10.1093/annonc/mds621

38. Agha RA, Franchi T, Sohrabi C, Mathew G, Kerwan A. The SCARE 2020 guideline: Updating consensus Surgical CAse REport (SCARE) guidelines. *Int J Surg.* 2020; 84: 226-230. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.10.034

Сведения об авторах

Лелявин Кирилл Борисович – доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: LelyavinK@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

Тараненко Андрей Валентинович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: docandrtar@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6248-5774>

Броханов Владимир Геннадьевич – врач лучевой диагностики, Центр магнитно-резонансной томографии «МРТ-Лидер», e-mail: vbr72@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2045-3206>

Information about the authors

Kirill B. Lelyavin – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Emergency Medical Services and Disaster Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: LelyavinK@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

Andrey V. Taranenko – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Oncology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: docandrtar@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6248-5774>

Vladimir G. Bryukhanov – Radiologist, Center for Magnetic Resonance Imaging "MRT-Lider", e-mail: vbr72@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2045-3206>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию Иркутского научного центра хирургии и травматологии.