

УДК 616.71-006.441  
DOI©Є. В. Куцевий<sup>2</sup>, Т. Ю. Угляр<sup>1</sup>, І. А. Крячок<sup>2</sup>, І. В. Жулкевич<sup>1</sup>, С. А. Антонюк<sup>2</sup>  
ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”<sup>1</sup>  
Національний інститут раку, м. Київ<sup>2</sup>

## ПЕРВИННА (ЕКСТРАНОДАЛЬНА) ЛІМФОМА КІСТКИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

ПЕРВИННА (ЕКСТРАНОДАЛЬНА) ЛІМФОМА КІСТКИ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК – Первинна лімфома кістки (ПЛК) є рідкісним захворюванням, складаючи менше 1 % усіх лімфом, близько 7 % злоякісних пухлин кістки і до 5 % випадків екстранодальних лімфом. Складність даного випадку полягає у тому, що клінічна картина та радіологічна презентація первинної лімфоми кістки не має специфічних ознак. Діагноз ПЛК встановлюють шляхом верифікації ураження кістки і виключення будь-яких позакісткових вогнищ ураження. У лікуванні ПЛК можливе застосування променевої терапії (ПТ) на зону пухлини, системна терапія (поліхіміотерапія) та їх комбінація. Ряд досліджень, що охоплює період спостереження з 1960-х і на сьогодні, показав перевагу комбінації поліхіміотерапії (ПХТ) і ПТ. У статті представлено огляд досліджень з діагностики і терапії пацієнтів із первинною лімфомою кістки, а також власне спостереження – етапи діагностики та результати лікування пацієнта з первинною лімфомою кістки, якому проведено 6 курсів поліхіміотерапії за протоколом R-CHOP і променевою терапією.

ПЕРВИЧНАЯ (ЭКСТРАНОДАЛЬНАЯ) ЛИМФОМА КОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ – Первичная лимфома кости (ПЛК) является редким заболеванием, составляя менее 1% всех лимфом, около 7 % злокачественных опухолей кости и до 5 % случаев экстранодальных лимфом. Сложность данного случая заключается в том, что клиническая картина и радиологическая презентация первичной лимфомы кости не имеет специфических признаков. Диагноз ПЛК устанавливают путем верификации поражения кости и исключения любых позакостных очагов поражения. В лечении ПЛК возможно применение лучевой терапии (ЛТ) на зону опухоли, системная терапия (полихимиотерапия) и их комбинация. Ряд исследований, охватывающий период наблюдения с 1960-х и сегодня, показал преимущество комбинации полихимиотерапии (ПХТ) и ПО. В статье представлен обзор исследований по диагностике и терапии пациентов с первичной лимфомой кости, а также собственное наблюдение – этапы диагностики и результаты лечения пациента с первичной лимфомой кости, которому проведено 6 курсов полихимиотерапии по протоколу R-CHOP и лучевую терапию.

PRIMARY (EXTRANODAL) LYMPHOMA OF BONE. LITERATURE REVIEW AND A CLINICAL CASE – Primary lymphoma of bone (PBL) is a rare disease, accounting less than 1 % of all lymphomas, about 7 % of malignant bone tumors and up to 5 % of extranodal lymphomas. The complexity of this specific case is that the clinical picture and radiological presentation of primary lymphoma of bone have no specific signs. PBL diagnosis is established by verifying the destruction of bone and excluding any extraosseal lesions. In the treatment of PBL radiation therapy (RT) in the area of the tumor, systemic therapy (chemotherapy) and their combination might be used. Several studies, covering the period of observation from 1960s to the present, showed superiority of the combination of chemotherapy and RT. The article presents the results of treatment of the patient with primary lymphoma of bone, who underwent the treatment including 6 courses of chemotherapy by R-CHOP protocol and radiotherapy.

**Ключові слова:** неходжкінська лімфома, екстранодальна лімфома, первинна лімфома кістки, поліхіміотерапія CHOP, ритуксимаб.

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, экстранодальная лимфома, первичная лимфома кости, полихимиотерапия CHOP, ритуксимаб.

**Key words:** non-Hodgkin's lymphoma, extranodal lymphoma, primary bone lymphoma, CHOP-chemotherapy, rituximab.

Первинна лімфома кістки є рідкісним захворюванням, складаючи менше 1 % усіх лімфом, близько 7 % злоякісних пухлин кістки і до 5 % випадків екстранодальних лімфом [4, 9]. Вперше вона була описана в 1928 році Oberling. У 1939 році Parker і Jackson опублікували спостереження про серію випадків ретикулярно-клітинної саркоми кістки. За класифікацією ВООЗ, первинна лімфома кістки визначається як одиничне чи множинне ураження кісток при відсутності системного залучення лімфатичних вузлів або інших органів [9]. Зважаючи на рідкісність даного захворювання, існує лише кілька оглядів, у яких описується досвід з діагностики та лікування первинної лімфоми кістки (ПЛК) у невеликій кількості пацієнтів.

Первинна лімфома кістки найчастіше зустрічається в середньому віці, медіана віку, за даними Sharathkumar Bhagavathi, становить 48 років, дещо частіше – у чоловіків. Veal і співавт. привели дані про морфологічний варіант типу лімфоми і частоти ураження тих чи інших кісток скелета у 82 пацієнтів із ПЛК. У більшості випадків (80 %) було діагностовано неходжкінську дифузну крупноклітинну лімфому, крім того зустрічалися дифузна змішано-клітинна, фолікулярна, неспецифічна, імунобластна, лімфобластна лімфоми та лімфома Беркітта. У 27 % випадків локалізувалась у стегновій кістці, в кістках таза – у 15 %, кістках гомілки – 13 %, плечовій кістці – 12 %, хребті – 9 %, нижній щелепі – 2 %, кістках передпліччя, лопатці та кістках черепа – в 1 % випадків, у 5 % пацієнтів були уражені інші кістки. Множинне ураження кісток було діагностовано у 13 % пацієнтів. За даними Bhagavathi Sharathkumar і Fu Kai, рідко можуть зустрічатися лімфома маргінальної зони, анапластична крупноклітинна лімфома, лімфома Ходжкіна, Т-клітинні лімфоми [1].

Діагноз ПЛК встановлюється шляхом верифікації ураження кістки і виключення будь-яких позакісткових вогнищ ураження. Візуалізаційні методи не мають специфічних ознак ураження кістки лімфомою і дозволяють лише оцінити їх поширеність.

Морфологічна верифікація ПЛК представляє певні складності. Часто після первинної обробки матеріалу пухлини кістки, він представлений у вигляді окремолежачих комплексів кісткової тканини і пухлини, що значно ускладнює діагностику та визначення тканинної приналежності досліджуваної пухлини. Насамперед, необхідно підтвердити приналежність пухлини до лімфопроліферативного захворювання, виключити метастатичну природу процесу, первинні кісткомозкові новоутворення. Диференційний діагноз ПЛК проводять перш за все з хронічним поліомієлітом, а також з первинною саркомою кістки, лейкоемічним інфільтратом, саркомою Юінга, мезенхімальною хондросаркомою, метастазами інших пухлин. Молекулярні дослідження тканини пухлини й імуногістохімічне дослідження (ІГХ) полегшують верифікацію лімфоми, проте проведення декальцинації може зробити ці дослідження неможливими. Тому декальцинацію кістки перед дослідженням не можна проводити з використанням кислоти, так як руйнуються антигени, що не дозволяє проводити ІГХ-дослідження. Виходячи з оцінок будови пухлини при рутинному гістологічному дослідженні (клітинний склад, характер росту), визначається набір маркерів для початкового етапу ІГХ-дослідження. Якщо пухлина крупноклітинна,

дифузного характеру росту, в першій панелі дослідження повинні бути наявні реакції з антитілами до панцитокератину (ПЦК), CD45, Vimentin, S100. Вибір наступних маркерів ІГХ-дослідження залежить від отриманих на першому етапі результатів. Необхідно пам'ятати, що негативна реакція також несе діагностичну інформацію.

Після виключення пухлин іншого генезу проводиться типування пухлини лімфоїдної системи. При лімфомі кістки перш за все потрібно виключити плазмоклітинні новоутворення, які мають свої морфологічні та фенотипічні особливості. Після підтвердження В-клітинного диференціювання пухлини проводиться її детальне імунофенотипування, при дифузній В-крупноклітинній лімфомі визначається її підтип (GCB, non-GCB). У лікуванні ПЛК можливе застосування променевої терапії (ПТ) на зону пухлини, системна терапія (поліхіміотерапія) та їх комбінація. Ряд досліджень, що охоплює період спостереження з 1960 і на сьогодні, показав перевагу комбінації поліхіміотерапії (ПХТ) і ПТ. Zinzani et al. показали статистично значущу перевагу проведення хіміотерапії (з додатковим проведенням ЛТ або без неї) на безрецидивне виживання у 52 пацієнтів [10]. У дослідженні Rathmell et al., що включає 27 пацієнтів, також було показано перевагу комбінованої терапії над проведенням тільки ПТ на ділянку пухлини [7].

У великому дослідженні, проведеному в Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), за період спостереження (40 років) проаналізовано 82 пацієнти з ПЛК, з яких 46 (56 %) отримали комбіновану терапію, 24 (29 %) – хіміотерапію і 11 (13 %) – тільки ПТ. У всій групі 5-річна загальна (OS) і виживаність без хвороби (DFS) склали 88 і 96 % відповідно. При порівняльному аналізі різних терапевтичних груп було виявлено статистично значущу перевагу комбінованої терапії над монотерапією (ПХТ або ПТ). П'ятирічна OS склали 95 % проти 78 % відповідно ( $p=0,013$ ), 5-річна виживаність, вільна від складнощів (FFTF), склали 90 % проти 67 % відповідно ( $p=0,025$ ) [3]. ПХТ при ПЛК проводиться відповідно до типу лімфоми. Так, як більшість ПЛК є У-лінійними, а саме дифузною В-великоклітинною лімфомою, застосовується стандартна для цього виду лімфоми схема СНОР або СНОР + R. У дослідженні Ramadan et al. було показано перевагу додавання ритуксимабу до схеми ПХТ СНОР: 3-річна виживаність, вільна від прогресії (PFS), склали 88 % в групі СНОР + R і 52 % у групі СНОР [6].

Оптимальна послідовність проведення ПХТ і ПТ є предметом обговорення, єдиного підходу в світовій практиці у даний час не вироблено [2, 5, 8].

#### ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Пацієнт П., чоловік 1982 року народження. При зверненні в поліклініку висловлював скарги на наявність пухлиноподібного утвору в ділянці правої ключиці та біль у цьому місці, що посилювався при рухах. У день звернення хворому проведено пункційну аспіраційну біопсію новоутворення. За результатами цитологічного дослідження діагностовано лімфому.

При рентенографії правого плечового пояса ознак деструкції не виявлено. За даними проведеного для деталізації процесу КТ діагностовано параасальне об'ємне утворення (55×78 мм) навколо метадіафізарної зони ключиці з ознаками остеолітичної деструкції кортикального шару, порушення структури кістки (рис. 1). Лімфоаденопатію не виявлено.

Хворому запропоновано провести трепанбіопсію новоутворення правої ключиці, від якої він відмовився, натомість самостійно звернувся в Національний інститут раку для продовження обстеження, де також було рекомендовано виконання такого типу біопсії, яку і було проведено.

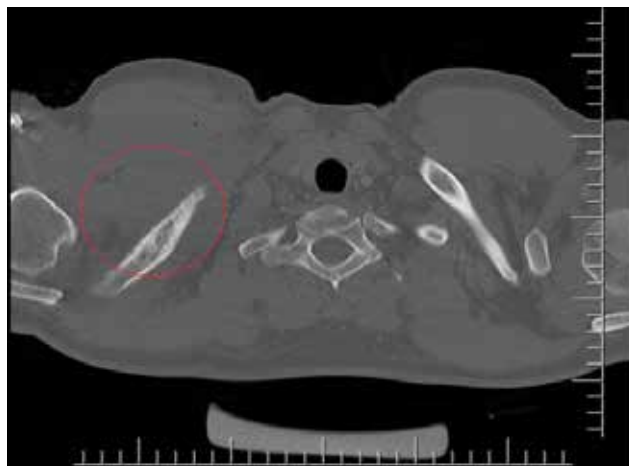


Рис. 1. Параасальне об'ємне утворення навколо метадіафізарної зони ключиці з ознаками остеолітичної деструкції кортикального шару та порушення структури кістки.

У матеріалі біопсії – розростання пухлини дифузного характеру росту, склад пухлини поліморфний, основна маса клітин великого розміру з круглими та овальними ядрами (рис. 2).

За результатами імуногістохімічного дослідження, більшість клітин має такий фенотип: CD45+, CD20+, BCL6+, вогнищева експресія CD10+. Не виявлено експресії Cycline D1, CD3, MUM1. Ki-67 виявлено у 90 % клітин. Зроблено висновок, що отриманий фенотип пухлини відповідає дифузній В-крупноклітинній лімфомі, герміногенного походження (GCB). Результати гістологічного дослідження представлені на рисунках 2–10.

Пацієнту проведено повторне КТ-обстеження перед початком терапії для визначення поширення пухлини для можливості адекватної оцінки ефективності терапії у подальшому. Було відмічено негативну динаміку – ураження охопило усю довжину кістки, тканинний компонент збільшився в об'ємі, інфільтровані жирові прошарки навколо новоутворення, виявлено збільшений ( $d=17$  мм) правий надключичний лімфовузол.

Перед початком лікування проведено дослідження кісткового мозку, вогнищевої чи дифузної інфільтрації кісткового мозку лімфоїдними клітинами не виявлено.

За результатами обстеження пацієнту встановлено

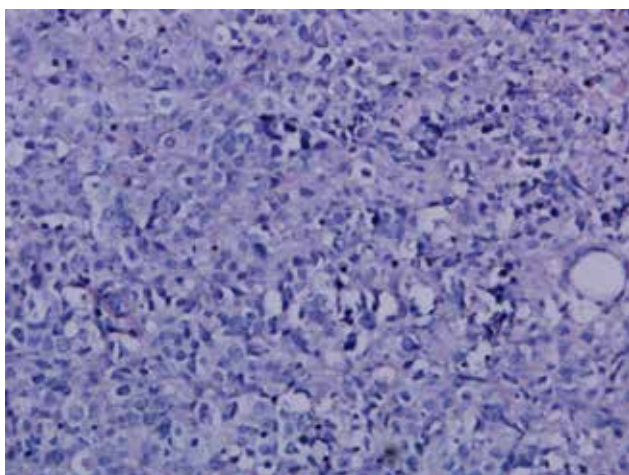


Рис. 2. Розростання пухлини дифузного характеру росту, склад пухлини поліморфний, основна маса клітин великого розміру з круглими та овальними ядрами (забарвлення гематоксиліном та еозином).

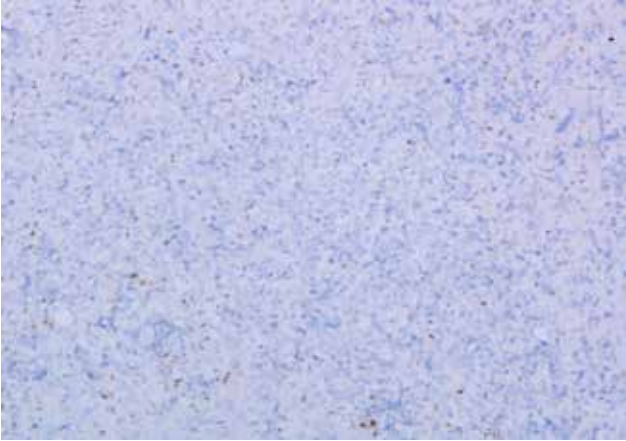


Рис. 3. CyclinD.

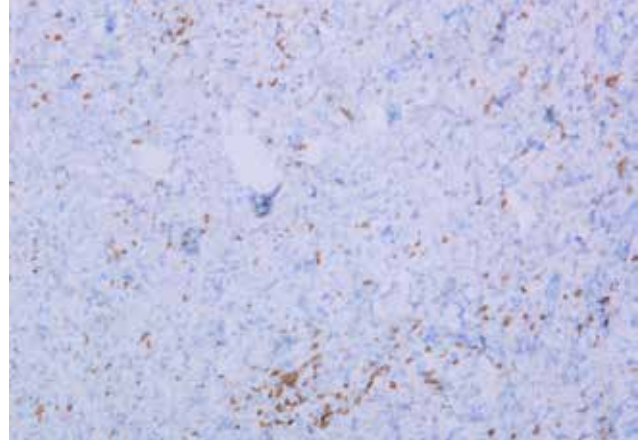


Рис. 4. CD3.

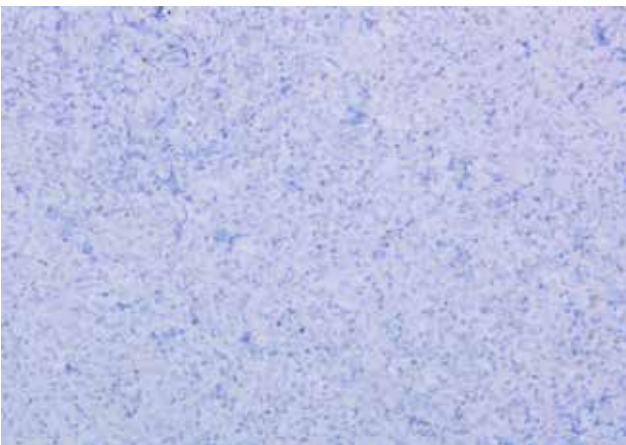


Рис. 5. CD10.

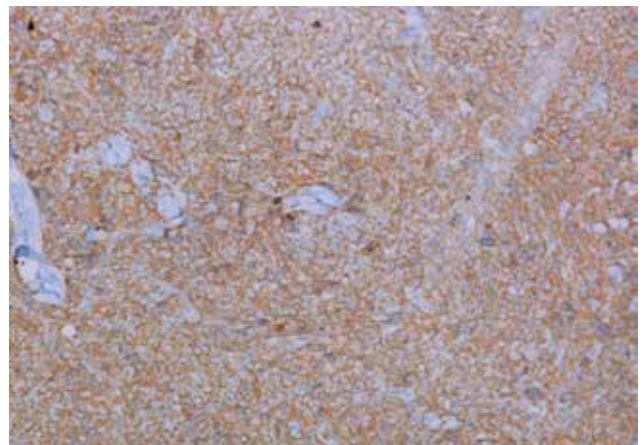


Рис. 6. CD20.

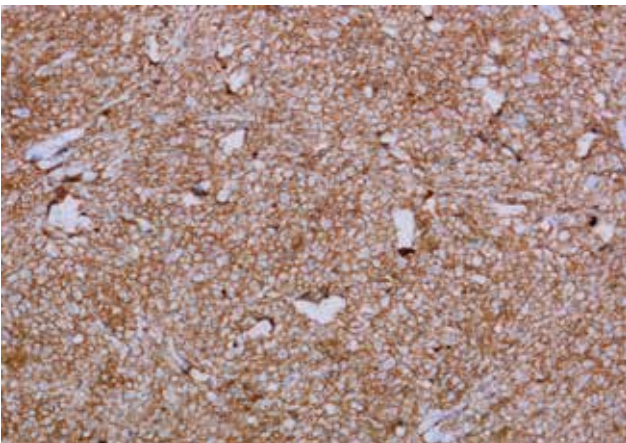


Рис. 7. CD45.

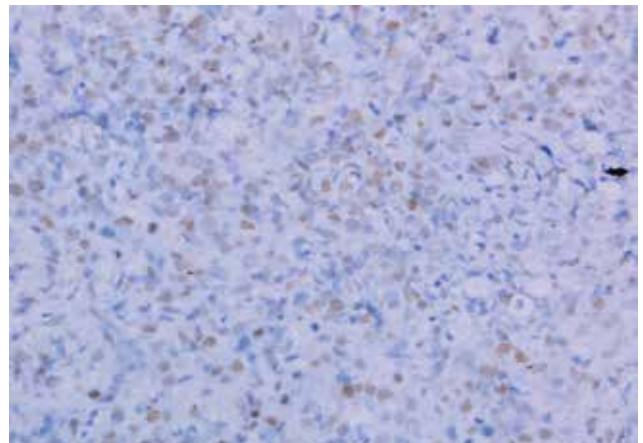


Рис. 8. BCL6.

діагноз неходжкінської дифузної В-крупноклітинної лімфоми (GCB-підтип), стадія ІІАЕ. Міжнародний прогностичний індекс (МПІ) склав 2 бали.

Пацієнт отримував ПХТ за протоколом R-CHOP: препарати "Ритуксимаб" ("Мабтера®") – 790 мг, "Вінкрестин" – 2 мг, "Доксорубіцин" – 100 мг, "Циклофосфамід" – 1500 мг, "Преднізолон" – 500 мг.

При контрольному КТ після 3-х курсів ПХТ на основі проведеного рестадіювання констатовано часткову від-

повідь – регрес пухлини на 70 %. Терапію продовжено за аналогічною схемою до шести курсів.

Після завершення ПХТ проведено курс променевої терапії на ділянку пухлини (сумарна вогнищева доза 40 Гр, разова доза 2 Гр).

Контрольне КТ після завершення курсу променевої терапії на ділянку пухлини довело повну відповідь та через рік після отриманого лікування не виявило ознак рецидиву.

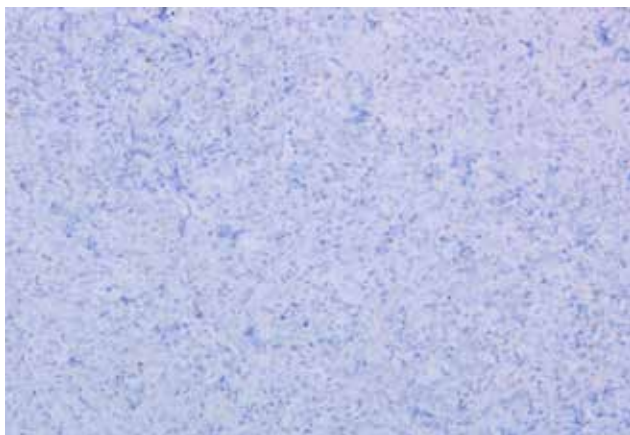


Рис. 9. MUM1.

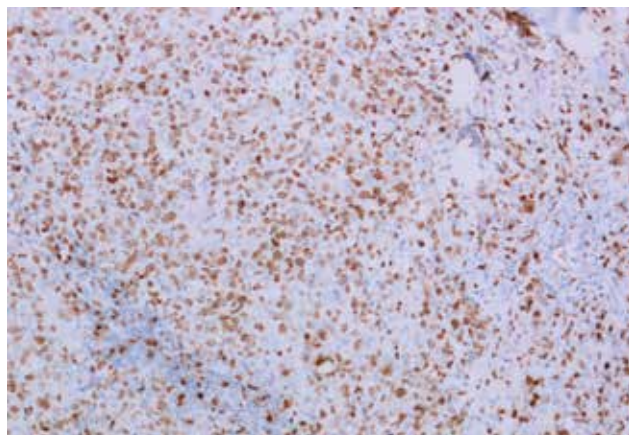


Рис. 10. Ki-67.

Обговорення. Складність даного випадку полягає у тому, що клінічна картина та радіологічна презентація первинної лімфоми кістки не має специфічних ознак. Не було проявів лімфаденопатії чи уражень інших типових для лімфом органів (наприклад селезінки), які б могли наштовхнути на думку про лімфопроліферативний характер ураження.

Пацієнт отримав стандартну для дифузної В-крупноклітинної лімфоми поліхіміотерапію за схемою R-CHOP та курс променевої терапії на уражену ділянку, що на сьогодні більшість авторів вважає за оптимальну тактику.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Arch. Pathol. Lab. Med. 2009 Nov; 133 (11): 1868-71. doi: 10.1043 / 1543-2165-133.11.1868
2. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the bone: treatment and analysis of prognostic factors for Stage I and Stage II / E. Barbieri, S. Cammelli, F. Mauro [et al.] / Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 59 (3). – P. 760–764 .
3. Beal K. Primary bone lymphoma: treatment results and prognostic factors with long term follow up of 82 patients / K. Beal, L. Allen, J. Yahalom / Cancer. – 2006. – Vol. 106 (12). – P. 2652–2656.
4. Primary lymphoma of bone: a clinicopathologic study of 25 cases

reported over 10 years / S. Desai, N. A. Jambhekar, C. S. Soman, S. H. Advani // J. Surg. Oncol. – 1991. – Vol. 46 (4). – P. 265–269.

5. Primary bone lymphoma: single institution case series / D. G. Power, G. P. McVey, G. Korpanty [et al.] // Ir. J. Med. Sci. – 2008. – Vol. 177 (3). – P. 247–251.

6. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency / K. M. Ramadan, T. Shenkier, L. H. Sehn [et al.] // Ann. Oncol. – 2007. – P. 129–135.

7. Localized lymphoma of bone: prognostic factors and treatment recommendations. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group / A. J. Rathmell, M. K. Gospodarowicz, S. B. Sutcliffe, R. M. Clark // Br. J. Cancer. – 1992. – Vol. 66. – P. 603–606.

8. Primary lymphoma of bone - a retrospective study. Experience at the Northern Israel Oncology Center (1979-2000) / M. E. Stein, A. Kuten, E. Gez [et al.] // Oncology. – 2003. – Vol. 64 (4). – P. 322–327.

9. Unni K. K. Malignant lymphoma. In: C. D. M. Fletcher, K. K. Unni, F. Mertens eds. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone / K. K. Unni P. C. W. Hogendoorn. – Lyon, France: IARC Press; 2002. World Health Organization classification of Tumours.

10. Primary bone lymphoma: experience with 52 patients / P. L. Zinzani, G. Carrillo, S. Ascani [et al.] // Haematologica. – 2003. – Vol. 88. – P. 280–285.

Отримано 11.03.16