

Первичная лимфома печени: обзор литературы и описание клинического случая

А.К. Смольянинова¹, А.В. Губкин², Е.Е. Звонков¹, Ю.А. Кучерявый^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги», г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Primary liver lymphoma: review of the literature and clinical case presentation

A.K. Smolyaninova¹, A.V. Gubkin², Ye.Ye. Zvonkov¹, Yu.A. Kucheryavy^{2,3}

¹ National medical research center of hematology, Moscow, Russian Federation

² Semashko Central Hospital No. 2, Moscow, Russian Federation

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Цель наблюдения. Продемонстрировать редкий случай экстранодальной лимфомы с первичным массивным поражением печени, вызвавшим трудности при верификации диагноза. Несмотря на стремительное течение заболевания с развитием тяжелой печеночной недостаточности, что обусловило плохой прогноз, удалось получить выраженный эффект от высокодозной химиотерапии и достичь длительной ремиссии.

Основные положения. Первичные симптомы болезни появились остро: потливость, слабость,

Aim of the case presentation. To demonstrate the rare case of extranodal lymphoma with primary extensive liver involvement which caused difficulties at diagnosis verification. Despite of rapid disease progression with development of severe liver failure, that resulted in poor prognosis, patient demonstrated significant response to high-dose chemotherapy and achieved long-term remission.

Summary. Male 38-year-old patient developed acute symptoms: sweating, general weakness, febrile fever, weight loss (50 kg for 4 months), abdominal pain com-

Смольянинова Анна Константиновна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отделения высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии».

Контактная информация: annmo8@mail.ru

Smolyaninova Anna K. — MD, research associate, scientific and clinical department of high-dose chemotherapy of lymphomas, National medical research center of hematology. Contact information: annmo8@mail.ru <mailto:annmo8@mail.ru>; 125167, Moscow, Novy Zykovsky drive, 4.

Губкин Андрей Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД»

Gubkin Andrey V. — MD, head of department of hematology, Semashko Central Hospital No. 2.

Звонков Евгений Евгеньевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-клиническим отделением высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии». Контактная информация: dr.zvonkov@gmail.com

Zvonkov Yevgeny Ye. — MD, PhD head of scientific and clinical department of high-dose chemotherapy of lymphomas, Hematological scientific center. Contact information: dr.zvonkov@gmail.com; 125167, Moscow, Novy Zykovsky drive, 4.

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», главный гастроэнтеролог Центральной медицинской дирекции здравоохранения ОАО «РЖД». Контактная информация: proped@mail.ru

Kucheryavy Yury A. — MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, chief gastroenterologist of Central medical healthcare administration of RZHD. Contact information: proped@mail.ru <mailto:proped@mail.ru>; 127473, Moscow, Delegatskaya st., 20/1

Поступила: 19.12.2017 / Received: 19.12.2017

фебрильная лихорадка, уменьшение массы тела (50 кг за 4 мес), боли в животе в сочетании с гепатомегалией и множественными очаговыми образованиями в печени по данным УЗИ, 5-кратная биопсия которых в течение 6 мес была неинформативной. В лабораторных анализах нарастали признаки печеночной недостаточности при нормальном уровне альфа-фетопротеина и ракового эмбрионального антигена, клинически — прогрессировали признаки печеночной энцефалопатии, кожный геморрагический синдром, выраженные отеки, асцит, кожный зуд и расчесы. Эмпирически назначенная терапия преднизолоном не дала эффекта и осложнилась развитием стероидного диабета. Диагноз был установлен только на основании результатов открытой биопсии печени — диффузная В-крупноклеточная лимфома. На фоне четырех блоков высокодозной полихимиотерапии по программе mNHL-BFM-90 отмечены быстрое уменьшение размеров печени, восстановление сознания, разрешение признаков энцефалопатии, однако печень и селезенка по-прежнему оставались увеличенными, в паренхиме органов сохранялись очаговые образования, в связи с чем потребовалось выполнить лапароскопию с биопсией патологических очагов, в которых опухолевые клетки не обнаружены. В течение 10 лет последующего наблюдения за пациентом сохраняется компенсация печеночной функции, очаговые изменения в печени и селезенке не определяются, что свидетельствует о достижении полной ремиссии опухоли при сроке наблюдения 113 мес.

Заключение. Наличие множественных очаговых образований в печени и признаков прогрессирующей печеночной недостаточности при нормальном уровне опухолевых маркеров обуславливает необходимость рассматривать первичную лимфому печени в спектре возможных нозологий. Потенциально плохой прогноз для жизни в подобных клинических ситуациях при выявлении первичной лимфомы печени может измениться радикально на благоприятный благодаря высокой эффективности современных химиотерапевтических средств.

Ключевые слова: опухоль печени, В-клеточная лимфома, дифференциальная диагностика, химиотерапия.

бинед to hepatomegaly and multiple focal lesions in the liver according to abdominal US, with 5 unsuccessful attempts for 6 months to receive informative tissue sample. Laboratory tests revealed progressive signs of liver failure at normal level of alpha-fetoprotein and carcino-embryonic antigen; clinical signs included progressive manifestations of liver encephalopathy, skin hemorrhages, severe edema, ascites, pruritis and exco-riations. Empirical therapy by prednisolon resulted in no response and was complicated by development of steroid diabetes. The diagnosis of diffuse B-macrocellular lymphoma was established only via open liver biopsy. Four sessions of high-dose polychemotherapy according to mNHL-BFM-90 program resulted in rapid reduction of liver size, recovery of consciousness, resolution of encephalopathy signs, however the liver and the spleen remained enlarged with focal parenchymatous lesions that required laparoscopy with biopsy of the pathological foci, the latter revealed no remaining neoplastic cells. During 10 years of patient follow-up liver function remains compensated, focal lesions in the liver and the spleen are undetectable, that indicates achievement of 113-months complete tumor remission.

Conclusion. Presence of multiple focal lesions in the liver and signs of progressive liver failure at normal level of tumor markers requires taking into account primary liver lymphoma in the spectrum of possible etiologies. Potentially poor life prognosis in similar clinical situations at detection of primary liver lymphoma can flip to favorable due to high efficacy of modern chemotherapeutic agents.

Key words: liver tumor, B-cellular lymphoma, differential diagnosis, chemotherapy.

Для цитирования: Смольянинова А.К., Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кучерявый Ю.А. Первичная лимфома печени: обзор литературы и описание клинического случая. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):106-114
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-106-114

For citation: Smolyaninova A.K., Gubkin A.V., Zvonkov Ye.Ye., Kucheryavy Yu.A. Primary liver lymphoma: review of the literature and clinical case presentation. Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol 2018; 28(3):106-114
DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-106-114

Введение

Первичная лимфома печени (ПЛП) была впервые описана в 1965 г. А. Ата и соавт. [1]. ПЛП — очень редкая патология: составляет около 0,016% от всех неходжкинских лимфом, 0,4% от всех первичных экстранодальных лимфом и 0,1% от всех злокачественных опухолей печени [2, 3].

К критериям диагностики ПЛП относят первичное изолированное поражение печени в отсутствие отдаленных очагов опухоли. При длительном анамнезе нередко наблюдается распространение лимфомы на селезенку и регионарные лимфатические узлы [4].

Более 90% ПЛП происходит из В-клеток, Т-клеточные лимфомы (периферическая, анапластическая, гепатолиенальная) встречаются крайне редко. Среди В-клеточных ПЛП до 96% составляет диффузная В-крупноклеточная лимфома, описаны случаи развития MALT-лимфомы, лимфомы Беркитта с первичным поражением печени [2–6].

Клинические признаки ПЛП неспецифичны (так называемые В-симптомы — лихорадка, уменьшение массы тела, ночная потливость, боли в животе и желтуха), что определяет высокую частоту ошибок на этапе установления диагноза и длительный анамнез у большинства больных. Характерно стремительное течение опухоли с развитием печеночной энцефалопатии и комы. Смерть часто наступает до начала специфического лечения и диагноз устанавливают на вскрытии [7].

В гистологических препаратах наблюдаются деструкция дольковой структуры печени, диффузная или нодулярная инфильтрация вдоль печеночных синусов с повреждением гепатоцитов, разрушение печеночных протоков клетками опухоли округлой формы средних и больших размеров с крупными гранулами хроматина и обильной вакуализированной цитоплазмой. Ядра в атипичных клетках округлые, расщепленные, с выраженными нуклеолами. Характерны частые фигуры митозов с формированием картины «звездного неба». При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессируют общие В-клеточные маркеры CD19, CD20, CD79a и негативны по маркерам CD3, CD43, Her-1. Маркеры нелимфатических опухолей (цитокератин и специфическая эндолаза) в атипичных клетках негативны. Отмечается высокий коэффициент пролиферативной активности Ki-67 — 75–80% [2–6, 8, 9].

Единая программа терапии при ПЛП не разработана. Все рекомендации основаны на опыте лечения в отдельных клинических случаях. Согласно современным представлениям, при ПЛП предпочтение отдают *полихимиотерапии* (ПХТ). Хирургическое удаление опухоли производят в основном в тех случаях, когда ошибочно предполагают наличие рака без морфологического подтверждения диагноза до операции [3].

Редкий клинический случай — развитие первичной лимфомы печени у мужчины 38 лет

Больной С. в ноябре 2007 г. отметил резкое ухудшение самочувствия: появились потливость, слабость, лихорадка, боль в животе, уменьшилась масса тела. При *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) выявлена гепатомегалия с множественными очаговыми образованиями в печени. На момент первичного обследования спленомегалия и лимфаденопатия не определялись.

В дальнейшем пациент в течение 6 мес проходил обследование в различных стационарах с предположительными диагнозами «гепатоцеллюлярная карцинома», «цирроз», «абсцессы печени», «амебиаз». Больному 5 раз производили пункционную биопсию патологических очагов в печени, однако материал каждый раз оказывался неинформативным. Концентрация *альфа-фетопroteина* (АФП) и *ракового эмбрионального антигена* (РЭА) оставалась в пределах нормальных значений. Состояние пациента ухудшалось: сохранялись фебрильная лихорадка и интенсивная абдоминальная боль, продолжала уменьшаться масса тела (50 кг за 4 мес), в лабораторных анализах выявлены признаки печеночной недостаточности, возникали эпизоды гепатаргии. С марта 2008 г. в связи с «метастатическим поражением печени без выявленного первичного очага» был назначен преднизолон, который пациент принимал в течение 1,5 мес. На фоне длительного приема глюкокортикоидов у больного развился сахарный диабет. В апреле 2008 г. пациенту впервые произведена открытая биопсия печени, и по результатам гистологического исследования биоптата было заподозрено лимфопрлиферативное заболевание. В конце апреля 2008 г. в крайне тяжелом состоянии больной поступил в Национальный медицинский исследовательский центр гематологии. С момента появления первых признаков заболевания прошло около полугода.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на слабость, сонливость, боль в правой половине живота, лихорадку 38–39°C, одышку в покое, кожный зуд. При осмотре обращали на себя внимания признаки печеночной энцефалопатии: нарушение сознания до сопора, хоботковый рефлекс, установочный нистагм, тремор рук, расстройство чувствительности по полиневротическому типу. Кроме того, у пациента определялись выраженная желтушность склер и кожи, развернутый петехиально-экхиматозный кожный геморрагический синдром, расширенная капиллярная сеть на передней брюшной стенке. На коже имелись следы расчесов, наблюдались отеки голеней и стоп.

Живот был значительно увеличен в объеме из-за асцитической жидкости и гепатомегалии. При пальпации нижний край печени выступал на 15 см из-под реберной дуги, селезенка была недоступна пальпации вследствие увеличения левой доли печени (рис. 1).

В коагулограмме отмечалось снижение уровня факторов протромбинового комплекса (ПТИ 60%, фибриноген 1 г/л, антитромбин III 40%). В биохимическом анализе крови выявлено уменьшение количества общего белка до 49 г/л (альбумин 21 г/л), холестерина до 2,3 Ммоль/л. Кроме того, определялось повышение концентрации билирубина в 15 раз, печеночных фермен-



Рис. 1. Больной С. при поступлении в гематологический стационар

Fig. 1. Patient S. at admission to hematological hospital

тов в 6–8 раз: билирубин общий 255 мкмоль/л, билирубин связанный 146,2 мкмоль/л, билирубин свободный 108,8 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 1674 Ед/л, аспартатаминотрансфераз: 189 Ед/л, аланинаминотрансфераза 87 Ед/л, γ -глутамилпептидаза 2355 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 2400 Ед/л. Концентрация глюкозы к крови колебалась в пределах от 10 до 16 ммоль/л.

Маркеры вирусных гепатитов и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) отрицательные. В клетках крови выявлены ДНК и IgM цитомегаловируса (ЦМВ), что свидетельствовало о реактивации ЦМВ-инфекции.

Результаты УЗИ: размеры левой доли печени составляли 216×104 мм, правой – 241×168 мм. Практически вся ткань представлена очаговыми образованиями разных размеров, сливающимися

в «поля». Кроме того, определялось увеличение селезенки до 150×56 мм с диффузными изменениями в ее структуре. Обнаружены увеличенные лимфатические узлы в области ворот печени размером 30×20 мм и в воротах селезенки размером до 20×12 мм.

Согласно результатам компьютерной томографии (КТ), печень была увеличена до 260 мм в косом вертикальном размере, селезенка – до 150 мм. В печени выявлены множественные очаги больших размеров (рис. 2, *a, b*) и один аналогичный очаг в верхнем полюсе селезенки (рис. 2, *c*). Лимфатические узлы в воротах печени и селезенки были увеличены до 20 мм.

На основании результатов КТ органов грудной полости диагностированы двусторонняя тотальная очагово-интерстициальная плевропневмония и двусторонний гидроторакс. Признаки лимфаденопатии не выявлены (рис. 3).

В цитологических препаратах печени выявлены атипичные лимфоидные клетки (рис. 4, *a*). В гистологических препаратах установлена диффузная инфильтрация с тотальным замещением ткани печени клетками опухоли (рис. 4, *b*), экспрессирующими общий лейкоцитарный антиген LCA, общий В-клеточный антиген CD20, а также маркер bcl6. Антигены CD34, TDT, CD30, ALK, CD5, CD10, MUM1 и bcl2 в патологических клетках были негативными. Маркер пролиферативной активности Ki67 экспрессировался в 80–90% опухолевых клеток. Морфологическая картина соответствовала диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

При иммунохимическом исследовании мочи и сыворотки у пациента была выявлена моноклональная секреция (Mк 5,2 г/л) белка Бенс-Джонса к.



Рис. 2. КТ органов брюшной полости до начала полихимиотерапии
a, b – аксиальный и коронарный срезы: печень увеличена, паренхима неоднородной структуры из-за обширных гиподенсных зон размером до 144,7×85,8 мм (указаны стрелками); *c* – в верхнем полюсе селезенки определяется гиподенсный участок размером 36,1×33,4 мм (указан стрелкой)

Fig. 2. Abdominal CT prior to polychemotherapy onset
a, b – axial and coronary scans: the liver is enlarged, parenchyma of heterogenic pattern due to the presence of extensive hypodense areas up to 144.7×85.8 mm in size (arrows); *c* – the area of decreased density 36.1×33.4 mm in size is detected in the upper pole of the spleen (arrows)

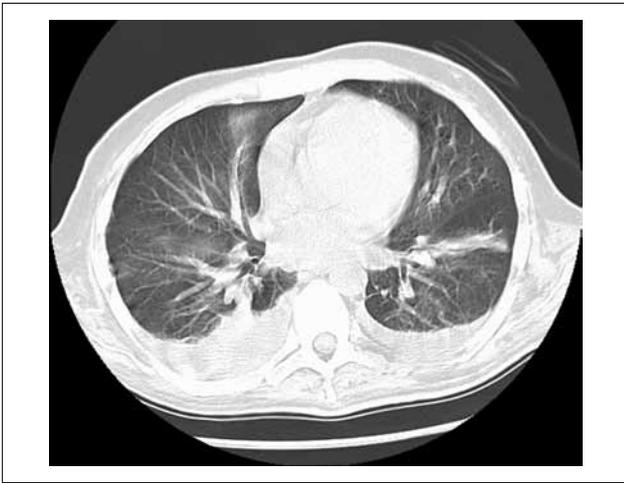


Рис. 3. КТ органов грудной клетки до начала полихимиотерапии: прозрачность легочного фона диффузно снижена из-за обширных зон альвеолярной инфильтрации по типу матового стекла. В верхней доле левого легкого определяются фокусы уплотнения легочной ткани неомогенной структуры

Fig. 3. Chest CT prior to polychemotherapy onset: background transparency of pulmonary tissue is diffusely decreased due to multiple areas of alveolar infiltration with «ground glass» sign. Heterogeneous foci of pulmonary tissue consolidation are visible in the left upper lobe

Согласно результатам трепанобиопсии с исследованием клональной перестройки генов тяжелой цепи иммуноглобулинов, УЗИ периферических и висцеральных лимфатических узлов,

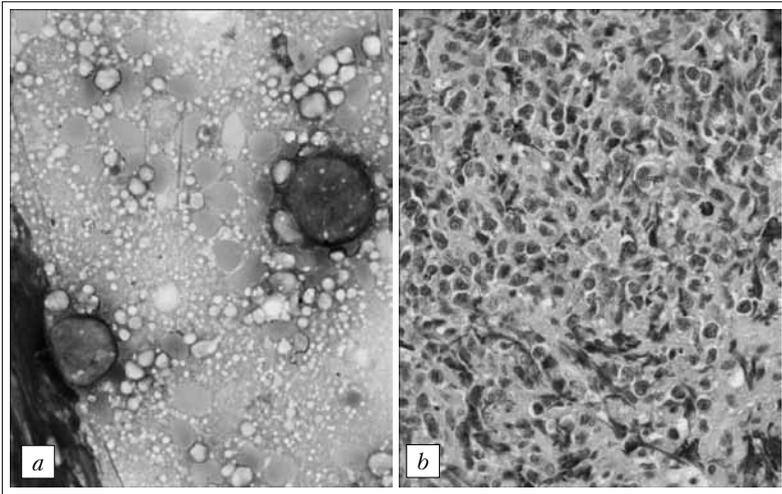


Рис. 4. Цитологический препарат печени (а): крупные лимфоидные клетки с нежным хроматином, 1–2 нечеткими нуклеолами, базофильной вакуолизированной цитоплазмой (объектив $\times 100$); гистологический препарат (b): массивная инфильтрация из крупных анаплазированных лимфоидных клеток, много фигур митозов (объектив $\times 40$)

Fig. 4. Liver tissue histological specimen (a): large lymphoid cells with delicate chromatin, 1 to 2 indistinct nucleoli and basophilic vacuolated cytoplasm (magnification $\times 100$); (b) histological specimen: massive infiltration of large anaplastic lymphoid cells, multiple mitotic figures (magnification $\times 40$)

магнитно-резонансной томографии головного мозга, других очагов опухоли не обнаружено. Пациенту был установлен диагноз «диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением печени, селезенки, лимфатических узлов ворот печени и селезенки. Моноклональная секреция Мк белка Бенс-Джонса κ ».

В связи с крайне тяжелым состоянием, обусловленным декомпенсированной печеночной недостаточностью, опухолевой интоксикацией, инфекционными осложнениями (пневмония, реактивация ЦМВ-инфекции), пациент был переведен в палату интенсивной терапии. В реанимационном отделении проводили комплексную противомикробную, противовирусную терапию, инсулинотерапию, заместительную терапию альбумином, фактором протромбинового комплекса, свежезамороженной плазмой, сеансы плазмофереза. Кроме того, в условиях отделения интенсивной терапии пациенту были проведены предфаза (циклофосфан+дексаметазон) и один блок В высокодозной ПХТ по программе mNHL-BFM-90 (блок В: дексаметазон 10 мг/м^2 1–5-й день, циклофосфамид 200 мг/м^2 1–5-й день, метотрексат 1000 мг/м^2 1-й день, винкристин 2 мг 1-й день, доксорубин 25 мг/м^2 4–5-й день). На фоне проводимого лечения отмечено быстрое улучшение состояния: уменьшение размеров печени, восстановление сознания, нормализация лабораторных показателей, что позволило перевести пациента в гематологическое отделение. В дальнейшем больному были проведены еще два блока высокодозной ПХТ: блок Ад (дексаметазон 10 мг/м^2 1–5-й день, ифосфамид 800 мг/м^2 1–5-й день, метотрексат 1000 мг/м^2 1-й день, винкристин 2 мг 1-й день, доксорубин 50 мг/м^2 3-й день, цитарабин 150 мг/м^2 4–5-й день, этопозид 120 мг/м^2 4–5-й день) и блок В, доза метотрексата во всех курсах была редуцирована на 50%.

Переносимость ПХТ была крайне тяжелой. Каждый блок ПХТ сопровождался развитием гематологической токсичности 4-й степени, инфекционной токсичности 3–4-й степени, мукозитом 3-й степени, печеночной токсичностью 2–3-й степени, метаболическими нарушениями (гипергликемия). Токсичность определяли в соответствии со шкалой National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria [10]. Пациенту потребовались множественные заместительные гемотрансфузии, введение *гранулоцитарного колониестимулирующего фактора* (Г-КСФ), проведение комплексной противомикробной, противовирусной

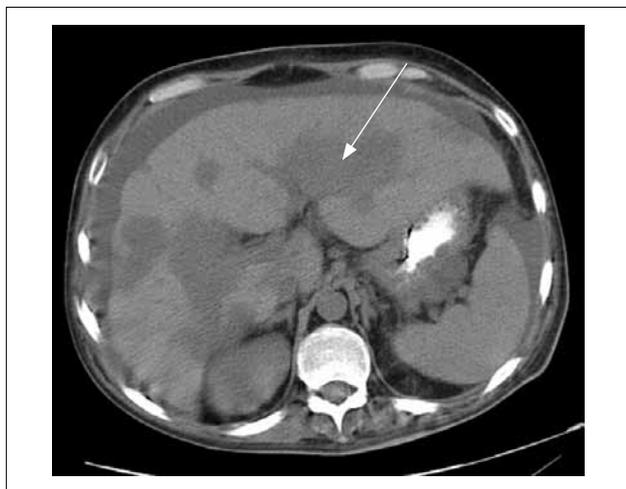


Рис. 5. КТ органов брюшной полости после 3 курсов ПХТ: печень увеличена до 18 см, паренхима неоднородной структуры из-за обширных гиподенсных зон (указаны стрелкой), размеры отдельных участков уменьшены на 5–10 мм, размеры селезенки 108×46×157 мм.

Fig. 5. Abdominal CT after 3 courses of PCT: the liver is enlarged up to 18 cm, parenchyma is heterogeneous due to the presence of extensive hypodense zones (arrow), the size of some of them is reduced by 5–10 mm, spleen size is 108×46×157 mm

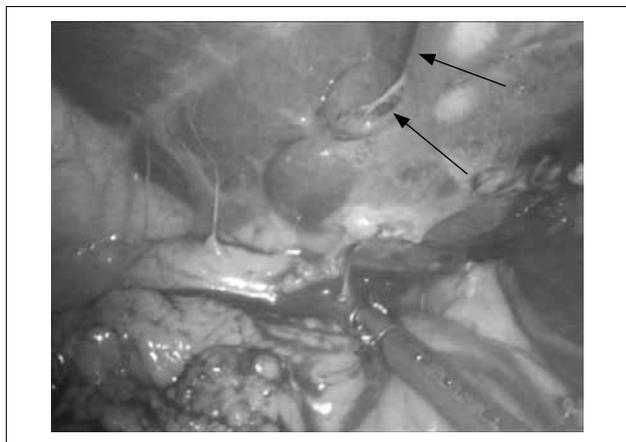


Рис. 6. Краевая биопсия резидуальных очагов печени (указаны стрелками)

Fig. 6. Marginal biopsy of residual liver foci (arrows)

терапии, инсулинотерапии, полное парентеральное питание в периоды развития тяжелого мукозита.

После 3 блоков ПХТ при иммунохимическом исследовании мочи и сыворотки патологической секреции не выявлено. Признаков печеночной недостаточности в лабораторных анализах не было. Однако, согласно результатам КТ и УЗИ, размеры печени и селезенки по-прежнему были увеличены, в паренхиме органов сохранялись очаговые образования (рис. 5).

Для исключения резистентной опухоли была выполнена лапароскопия с биопсией патологических очагов (рис. 6).

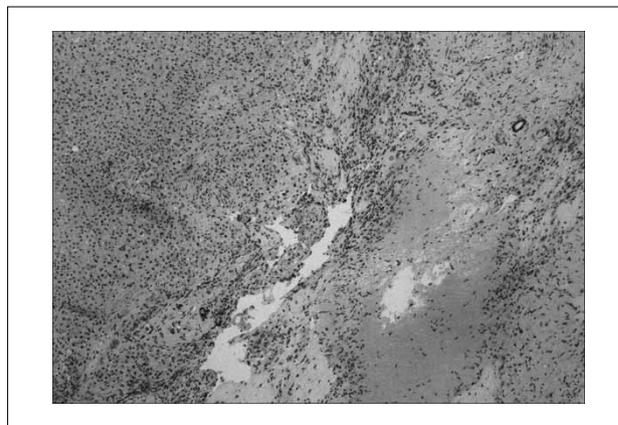


Рис. 7. Гистологическое исследование резидуального очага в печени: массивные очаги некроза, в которых просматривается структура печени — расширенные склерозированные портальные тракты, инфильтрированные лимфоцитами, гистиоцитами, небольшим количеством плазматических и гранулоцитов; вне полей некроза структура ткани печени сохранена

Fig. 7. Histological examination of residual liver foci: massive necrotic areas having the pattern of hepatic parenchyma inside — dilated sclerotic portal tracts infiltrated by lymphocytes, histiocytes, small number of plasma cells and granulocytes; outside of necrotic areas the liver architecture is preserved

Согласно результатам гистологического и цитологического исследования биоптата печени и асцитической жидкости опухолевые клетки не обнаружены (рис. 7).

Больному проведен 4-й блок высокодозной ПХТ. После купирования всех осложнений пациент выписан из стационара.

Результаты обследования, проведенного через 1 год после окончания лечения: иммунохимическая ремиссия сохраняется, в биохимическом анализе крови показатели в пределах нормальных значений. При выполнении КТ отмечены дальнейшее уменьшение размеров печени, практически полный регресс патологических очагов и появление кальцинатов в областях предшествующего опухолевого поражения. Размеры селезенки нормализовались, участки патологической плотности в ее паренхиме не выявлены (рис. 8, а).

По данным последнего стадирования, проведенного в 2017 г., через 10 лет после окончания ПХТ, сохраняется компенсация печеночной функции, патологическая секреция не выявлена. При проведении КТ отмечено дальнейшее уменьшение размеров печени и увеличение количества кальцинатов. Очаговые изменения в печени и селезенке не обнаружены (рис. 8, б).

Несмотря на отмену кортикостероидов, у пациента сохраняется гипергликемия. В настоящее время больной получает постоянную терапию инсулином.

Таким образом, у пациента с первичной лимфомой печени достигнута полная ремиссия опухоли при сроке наблюдения 113 мес.

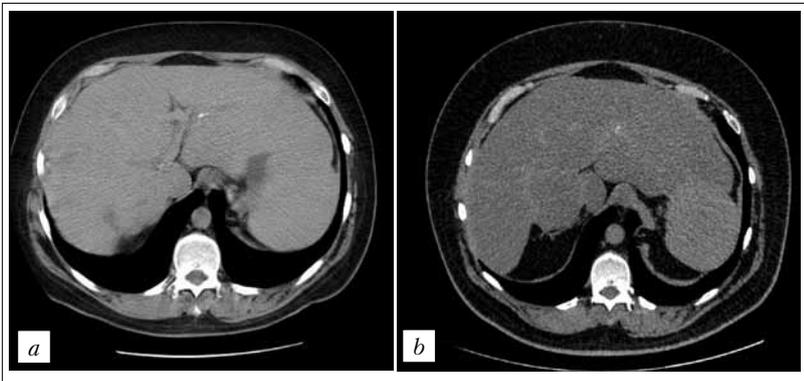


Рис. 8. КТ органов брюшной полости.

a — через 1 год после ПХТ: печень увеличена за счет левой доли (15 см), в структуре печени имеются множественные известковые включения, селезенка 110×104 мм без участков патологической плотности; *b* — через 10 лет после окончания ПХТ: левая доля печени увеличена, в паренхиме обеих долей визуализируются группы кальцинатов

Fig. 8. Abdominal CT.

a — in 1 year after PCT: the liver is enlarged due to the left lobe (15 cm), hepatic parenchyma contains multiple calcific inclusions, the spleen is 110×104 mm in size having no areas of pathological density; *b* — in 10 years after PCT termination: left lobe of the liver is enlarged, groups of calcific inclusions are present in parenchyma of both lobes

Обсуждение

Поражение печени выявляют у 15–22% больных с неходжкинскими лимфомами, однако у большинства из них наблюдается вторичное вовлечение печени в патологический процесс при генерализованной опухоли [2, 3]. По данным регистра опухолей Johns Hopkins, за 30-летний период только 1,1% от всех опухолей печени составили ПЛП [11]. С появлением таких современных методов диагностики отдаленных очагов опухоли, как позитронно-эмиссионная томография, частота выявления ПЛП, вероятно, будет еще ниже.

Этиология ПЛП не ясна. Известно, что в норме в портальных трактах печени имеется мощный локальный специфический НК-клеточный иммунитет, чем, возможно, объясняет тот факт, что лимфатические опухоли в печени развиваются очень редко. Обращает на себя внимание высокая частота инфицирования *вирусным гепатитом С* (ВГС): по данным разных авторов, у 60–70% больных с ПЛП выявляют маркеры ВГС, что рассматривают как одну из причин возникновения опухоли. Возможными пусковыми факторами являются также другие инфекции, в частности вызываемые ВИЧ и вирусом Эпштейна–Барр, хронические заболевания печени (первичный билиарный цирроз), аутоиммунные заболевания, иммуносупрессивная терапия после трансплантации органов. Механизм развития лимфатической опухоли предположительно заключается в возникновении недостаточности Т/НК-клеточного

звена иммунитета. В результате срыва локального Т/НК-клеточного контроля в печени индуцируется пролиферация В-лимфоцитов, что с высокой вероятностью приводит к развитию лимфатической опухоли [2–6].

В описанном клиническом случае у пациента не было ни одного из описанных факторов риска развития ПЛП, поэтому сложно предположить, что послужило предпосылкой к развитию такой редкой опухоли.

ПЛП чаще развивается у мужчин (соотношение 3:1), средний возраст больных 50 лет. В клинической картине доминируют симптомы быстро прогрессирующего заболевания печени с выраженными признаками интоксикации: лихорадка, ночная потливость, уменьшение массы тела, желтуха, быстрое увеличение размеров печени с признаками печеночной недостаточности. Увеличение выраженности печеночной дисфункции с присоединением портальной

гипертензии может сопровождаться увеличением селезенки. Поражение периферических лимфатических узлов обычно отсутствует даже при длительном течении болезни. На КТ обычно выявляют очаговый тип поражения печени, при этом может быть один очаг или несколько очагов. У ½ больных отмечается диффузный тип поражения. При лабораторном исследовании выявляют повышение уровня билирубина, активности печеночных ферментов, ЛДГ, иногда гиперкальциемию. Описан случай секреции белка Бенс-Джонса у больного с ПЛП [3, 8, 9].

Концентрация АФП и РЭА при ПЛП остается в пределах нормальных значений в отличие от таковой при гепатоцеллюлярной карциноме, поэтому у больных с очаговым поражением печени, признаками печеночной недостаточности и нормальными значениями АФП и РЭА должна быть заподозрена ПЛП [2].

На основании клинических и рентгенологических признаков нельзя достоверно отличить ПЛП от других заболеваний печени (метастазы плоскоклеточного рака, аденокарцинома, первичный рак печени, эмбриональная саркома, гранулематозный холангит, воспалительная псевдоопухоль, гранулематозный гепатит и др.). В связи с этим часто диагноз ПЛП устанавливается только после хирургического удаления опухоли. Объем оперативного вмешательства при этом часто очень большой: единым блоком удаляют опухоль и желчный пузырь, производят гепатодуоденальную лимфаденэктомию. В литературе

даже описан случай трансплантации печени без предоперационной биопсии 25-летнему пациенту с острой печеночной недостаточностью неясной этиологии, а диагноз «лимфома» был установлен после морфологического исследования удаленной печени. В результате увеличивается период до начала специфического лечения, а химиотерапевтические возможности ограничиваются тяжелым состоянием больного, обусловленным не только агрессивной опухолью, но и выполненным вмешательством, поэтому биопсия печени является «золотым стандартом» для установления диагноза ПЛП [4, 9, 12].

Описанный клинический случай можно назвать типичным примером длительного диагностического поиска при ПЛП. Несмотря на fulminантное течение заболевания, диагноз в течение полугода не был установлен. Обращала на себя внимание нормальная концентрация онкомаркеров при массивном поражении печени. Вероятно, недостаточная информированность врачей о такой редкой патологии печени, как ПЛП, не позволила ее заподозрить. Назначение кортикостероидов до морфологической верификации диагноза было нецелесообразным, так как при этом уменьшалась вероятность провести успешную биопсию, а также формировалась «предлеченность» и как следствие устойчивость опухоли к последующему цитостатическому воздействию. Следует отметить, что больному многократно безуспешно проводили пункционную биопсию печени, а установить диагноз удалось только после исследования материала, полученного с помощью открытой биопсии. Поражение печени лимфатической опухолью обычно ассоциировано с массивным некрозом ткани, что затрудняет морфологическую верификацию и нередко становится причиной ложноотрицательного результата пункционного исследования, поэтому в сложных диагностических случаях оптимальным является проведение открытой биопсии печени [3].

В связи с редким развитием ПЛП и отсутствием проспективных исследований, общего алгоритма выбора терапии нет. С помощью операции обычно не удается добиться устойчивой ремиссии, без последующей специфической химиотерапии прогрессирование заболевания наблюдается в ранние сроки после проведенного вмешательства, при этом удаление опухоли не улучшает результаты лечения. Большинству больных с ПЛП проводят ПХТ по программе СНОР (преднизолон 60 мг/м² 1–5-й день, циклофосфамид 750 мг/м² 1-й день, винкристин 2 мг 1-й день, доксорубин 50 мг/м² 1-й день) с включением ритуксимаба. Вопрос, является ли ПЛП опухолью, высокочувствительной к химиотерапии, по-прежнему не решен. Результаты лечения в разных клиниках значительно различаются. Так, по данным Jinfend Z. и соавт. [3], 3-летняя

общая выживаемость при нодулярном и диффузном типах поражения печени достоверно различается — 57 и 18% соответственно ($p=0,0033$). Схожие результаты получены в исследовании, проведенном J. Emile [13]. Кроме того, авторами установлено, что диффузный тип поражения печени чаще ассоциирован с выраженной гепатомегалией и печеночной недостаточностью.

В Техасском онкологическом центре им. М.Д. Андерсона за 20-летний период (с 1974 по 1995 г.) диагноз ПЛП был установлен 24 пациентам. Все больные получили ПХТ, полная ремиссия достигнута у 85% из них, а безсобытийная 5-летняя выживаемость составила 70% [4, 6].

По данным V. Avlonitis [14], на 72 случая ПЛП, описанных в литературе, средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза составляет 15,3 мес, варьируя от 3 до 123,6 мес.

В описанном клиническом случае состояние больного на момент начала лечения было крайне тяжелым (4 балла по шкале ECOG/Eastern Cooperative Oncology Group) и проводить ему ПХТ было рискованно. Однако тяжесть состояния больного определялась прежде всего опухолью с тотальным поражением печени и острой печеночной недостаточностью. Молодой возраст, «предлеченность» кортикостероидами, длительный анамнез заболевания были решающими факторами, определившими выбор программы интенсивной ПХТ. Лечение было начато в отделении интенсивной терапии, где больному потребовалась комплексная сопроводительная терапия с полным «протезированием» функции печени до получения противоопухолевого эффекта ПХТ. Восстановление функции печени у пациента произошло быстро, уже к началу второго курса химиотерапии лабораторные показатели были скомпенсированы.

На основании анализа описанного клинического случая можно сделать следующее заключение:

1. Больным, у которых заподозрено первичное опухолевое поражение печени при нормальных значениях онкомаркеров (АФП, РЭА), необходимо выполнить биопсию и исключить ПЛП.

2. ПЛП характеризуется быстрым «агрессивным» течением, поэтому диагноз необходимо установить в максимально короткие сроки и незамедлительно начать специфическое лечение.

3. Больному с ПЛП была успешно проведена высокодозная ПХТ, несмотря на крайне тяжелое состояние на момент начала лечения. Проведение высокодозной ПХТ оказалось возможным благодаря массивной сопроводительной поддержке (плазмаферез, терапия Г-КСФ, заместительная гемотранфузионная терапия, антибактериальная и противовирусная терапия, парентеральное питание и др.).

4. В описанном случае отмечалось несоответствие между выраженным клиническим ответом

на лечение, устойчивой положительной динамикой согласно результатам лабораторных исследований и медленным регрессом изменений по результатам инструментальных исследований.

Остаточные очаги в печени, сохранившиеся после ПХТ, были неопухолевой природы и подверглись полному регрессу в течение нескольких лет после окончания лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы/References

1. *Ata A.A., Kamel I.A.* Primary reticulum cell sarcoma of the liver. A case report. *J Egypt Med Ass* 1965; 48:514-21.
2. *Yonghua L., Jinhong J., Qinli W.* et al. A Case of Primary Hepatic Lymphoma and Related Literature Review. *Case Reports Hepatol* 2016; 6764121. doi: 10.1155/2016/6764121.
3. *Jinfeng Z., Yiliang H., Ruting Z.* et al. Clinicopathological features of primary hepatic diffuse large B-cell lymphoma: a report of seven cases and a literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(10):12955-60.
4. *Steller E., Leeuwen M.S., Hillegersberg R.* Primary lymphoma of the liver – A complex diagnosis. *World J Radiol* 2012; 4(2):53-7.
5. *Kanta K., Jiro W., Yumi O.* Etiological factors in primary hepatic B-cell lymphoma. *Virchows Arch* 2012; 460:379-87.
6. *Page R.D., Romaguera J.E., Osborne B.* et al. Primary hepatic lymphoma: favorable outcome after combination chemotherapy. *Cancer* 2001; 92(8):2023-9.
7. *Santos E.S., Raez L.E., Salvatierra J.* et al. Primary hepatic non-Hodgkin's lymphomas: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2789-93.
8. *Modi G., Madabhavi I., Patel A.* et al. Primary Hepatic Burkitt Lymphoma: A Bizarre Site and Triumph Tale. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(2):159-62.
9. *Ugurluer G., Miller R., Li Y.* Primary hepatic lymphoma: a retrospective, multicenter Rare Cancer Network study. *Rare Tumors* 2016; 8:6502.
10. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006.
11. *Craig J.R., Peters R.L., Edmondson H.A.* Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. 2nd Series. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1989. P. 244-6.
12. *López L.R., Díaz F.J., Pérez B.S.* Acute Liver Failure Caused by Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Liver. *Transplant Proc* 2016; 48:3000-2.
13. *Emile J.F., Azoulay D., Gornet J.M.* et al. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the liver with nodular and diffuse infiltration patterns have different prognoses. *Ann Oncol* 2001; 12:1005-101.
14. *Avlonitis V.S., Linos D.* Primary hepatic lymphoma: a review. *Eur J Surg* 1999; 165:725-9.