

УДК 616-006.441-079.4-085

О.І. БАЛАШОВА, М.Ю. БАСАРАБ, А.О. ДЖАНДЖУЛІЯ, І.В. ЛИТВИН

*Дніпропетровський обласний клінічний онкологічний диспансер, відділення хіміотерапії, Дніпропетровськ***НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ З ЕКСТРАНОДАЛЬНОЮ ЛОКАЛІЗАЦІЄЮ – ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

Зростання частоти екстранодальних локалізацій неходжкінських лімфом зумовлює необхідність максимально ретельного обстеження пацієнтів (з акцентом на морфологічне підтвердження діагнозу) до початку лікування, особливо при плануванні оперативного втручання. Повне або часткове видалення шлунка або кишки є травматичним, матеріально витратним втручанням та істотно погіршує якість життя пацієнтів. Диференціальна діагностика захворювань шлунка, кишки і будь-яких інших локалізацій повинна проводитися з обов'язковою біопсією для патогістологічного і імуногістохімічного досліджень. Методом вибору лікування хворих на неходжкінську лімфому є хіміопроменева терапія із застосуванням (за показаннями) таргетних препаратів.

**Ключові слова:** неходжкінська лімфома, екстранодальна локалізація, диференціальна діагностика, досвід лікування

**Вступ.** Неходжкінські лімфоми (НХЛ) – це гетерогенна група лімфопрліферативних захворювань, що розрізняються за особливостями морфологічної будови, імуногістохімічного профілю, відповіді на терапію та прогнозом [5]. Лімфома як самостійне захворювання вперше описана в роботах Т.Ноджкін в 1832 році, який розглядав окремі форми лімфаденопатії як самостійне захворювання лімфатичних вузлів, що не має зв'язку з іншими патологічними процесами. У ХХ столітті з'явилися дані, що дозволили виділити два основні різновиди лімфом з подальшим обґрунтуванням та уточненням їх характеристик в ряді класифікацій, що змінювали одна одну (від Кільської класифікації, опублікованої в 1969 р., до класифікації ВООЗ 2008 р.). Захворюваність на НХЛ за останні 20 років збільшилася вдвічі і за темпом зростання перевищує захворюваність на лімфому Ходжкіна [6]. В Україні у 2009 році виявлено 2080 хворих на НХЛ (4,5 на 100 тисяч населення), померло з них – 1226 (2,7 на 100 тисяч населення) [3].

У більшості випадків НХЛ починаються з ураження периферійних або нутроцевих лімфатичних вузлів (так звані нодальні лімфоми), проте в останні роки збільшилася кількість хворих на екстранодальні НХЛ, які складають, за даними різних дослідників, від 24% до 48% від усіх випадків. Спектр екстранодальних уражень досить широкий: найчастіші локалізації – шлунок, шкіра, кістки, рідше – слинні залози, приноскові пазухи, носова частина глотки, орбіта, щитоподібна залоза, грудні залози, легені, яєчка, яєчники, матка, сечовий міхур і м'які тканини; ще рідше уражаються серце, м'язи, нирки, плевра, надниркові залози, печінка і тверда оболонка головного мозку [1, 2, 4].

Діагностика та лікування екстранодальних НХЛ залишаються однією з найскладніших проблем сучасної онкології, що обумовлено вірогідною тенденцією до зростання екстранодальних НХЛ в останні роки, складністю своєчасного ви-

явлення, найчастіше пізнім початком терапії і, як наслідок, погіршенням прогнозу для таких хворих.

**Мета дослідження.** Розробити чіткий алгоритм діагностики та лікування неходжкінських лімфом з екстранодальною локалізацією.

**Матеріали та методи.** За період з травня 2009 року по січень 2011 року у відділенні хіміотерапії Дніпропетровського обласного клінічного онкологічного диспансеру (ДОКОД) проліковано 9 хворих з первинним ураженням нелімфоїдних органів неходжкінської лімфомою. Вік хворих від 42 до 73 років, з них – 5 жінок і 4 чоловіки. У п'яти випадках первинне виявлене ураження локалізувалося в шлунку, у двох випадках – у товстій кишці, по одному – в заочеревинному просторі і сім'яному канатику. Наводимо короткі дані анамнезу захворювання, обстеження і лікування пацієнтів цієї групи.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

1) Пацієнтка Т., 1940 року народження звернулася зі скаргами на періодичну біль внизу живота, дизурію. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявлено інфільтрат у ділянці малого тазу. За даними комп'ютерної томографії (КТ) виявлено заочеревинне утворення малого тазу (93x72x106 мм). Проведена пункційна біопсія утворення. Цитологічний висновок: метастаз низькодиференційованої аденокарциноми. За рішенням консиліуму з метою уточнення морфології пухлини проведена операція: лапаротомія з біопсією заочеревинної пухлини. Гістологічний висновок: неходжкінська лімфома. Імуногістохімічний висновок: нодальна В-клітинна лімфома маргінальної зони. Пацієнтка отримала 6 курсів поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою «СНОР» з ефектом часткового регресу пухлини. В подальшому хвора на залишкову пухлину отримала локальну дистанційну гамма терапію (ДГТ) в сумарній вогнищевій дозі (СВД) 40 Гр. За даними КТ-контролю спостерігався ефект від проведеного лікування – частковий регрес пухлини.

Хвора перебуває під спостереженням без негативної динаміки протягом 7 місяців (ЕСОГ-1).

2) Пацієнт Д., 1958 року народження, у січні 2009 року відчув біль в лівому підребер'ї, температура тіла була субфебрильна. Обстежений за місцем проживання – в НДІ гастроентерології (м. Дніпропетровськ) і Національному інституті раку (м. Київ). За даними КТ органів черевної порожнини (ОЧП) від 06.03.09р: об'ємне утворення заочеревинного простору, проростає великі кровоносні судини черевної порожнини, асцит.

При поступленні в ДОКОД стан хворого був важким (ЕСОГ-3), виражені інтоксикація, кахексія. За рішенням консилиуму з метою уточнення морфології пухлини проведена операція: лапаротомія з біопсією великого чепця, дренування черевної порожнини. Гістологічний висновок: злоякісна нехромафінна парагангліома, для уточнення гістогенезу пухлини необхідне проведення імуногістохімічного дослідження. Імуногістохімічний висновок: дифузна В-клітинна лімфома, центробластний варіант, CD20+. Хворий отримав 6 курсів ПХТ за схемою «R-СНОР» з вираженим позитивним клінічним ефектом. За даними КТ-контролю лікування було ефективним: часткова регресія пухлини (утворення брижі кишечника 13x9x5 см). На залишкову пухлину пацієнт отримав локальну ДГТ в СВД 40 Гр. Після етапу ДГТ констатована стабілізація процесу. Пацієнт перебуває під спостереженням з жовтня 2009 року (18 місяців), негативна динаміка не виявлена (ЕСОГ-1).

3) Пацієнт З., 1958 року народження, обстежений урологом, виявлена пухлина сім'яного канатика. Хворий 09.01.09 року прооперований – видалена пухлина лівого сім'яного канатика (щільне утворення 2,5 x1, 8x1,8 см з рівною поверхнею). Патогістологічний висновок: низькодиференційована саркома з великими полями некрозу. Гістологічна картина найбільш відповідає злоякісній гемангіоендотеліомі. Консультація гістопрепаратів в Російському онкологічному науковому центрі ім. Блохіна Російської академії медичних наук (м. Москва): злоякісна мезенхімальна пухлина. Для визначення гістогенезу необхідна імуногістохімія (ІГХ).

Імуногістохімічний висновок: дифузна В-великоклітинна лімфома ABC-типу, BCL2 позитивна. КТ органів грудної порожнини (ОГП) та ОЧП від 18.06.09р.: в динаміці – збільшення лімфатичного вузла заочеревинного простору до 3,8 x2, 5x2,7 см, ознаки вогнищового утворення в S10 нижньої частки правої легені 5x7 мм, S4. Хвора 08.07.09 року прооперована: видалено заочеревинний лімфатичний вузол зліва. ПГЗ – лімфоплазмозитарна лімфома. Імуногістохімічний висновок: картина дифузної В-великоклітинної лімфони, анапластичний варіант з експресією CD20.

З урахуванням поширеності і прогресії процесу за даними КТ показано системне лікування. Хворий отримав 4 курси R-СНОР. Від продовження

ПХТ утримався. Погодився на профілактичне лікування Мабтерою в монорежимі, отримав 4 введення препарату.

За даними КТ-контролю: заочеревинні лімфатичні вузли не визначаються, зберігається тінь у S4, вогнище в S10 не визначається. Хворий перебуває під спостереженням з жовтня 2010 року (8 місяців) без негативної динаміки (ЕСОГ-1).

4) Пацієнтка Т., 1937 року народження. У вересні 2009 року виник біль в надчерев'ї, схудла, скаржилась на загальну слабкість. Звернулася за медичною допомогою в лютому 2010 року. Обстежена за місцем проживання. КТ ОГП, ОЧП (13.02.10р.): захворювання шлунка, збільшення нижніх діафрагмових лімфатичних вузлів на рівні нижньої третини стравоходу. ФГДС (15.02.10р.): Ст кардіальної частини шлунка та верхньої третини тіла шлунка. Гістологічний висновок: лімфома. Імуногістохімічний висновок: дифузна В-клітинна великоклітинна лімфома, центробластний варіант.

Хвора отримала 5 курсів ПХТ за схемою «СНОР» з ефектом часткового регресу. У зв'язку із загостренням супутньої патології подальше спеціальне лікування не проводилося. За даними КТ-контролю зберігається локальне потовщення стінок шлунка в ділянці його дна, збільшені лімфатичні вузли не визначаються. Пацієнтка спостерігається з липня 2010 року (11 місяців), негативна динаміка відсутня (ЕСОГ-1).

5) Пацієнт Б., 1947 року народження. З березня 2009 року лікувався за місцем проживання з приводу виразки шлунка без ефекту. Йому 01.04.09р. виконана операція: резекція шлунка за Більрот-2.

ІГХ від 20.04.09 р.: дифузна В-клітинна лімфома MALT-тип.

КТ ОГП, ОЧП від 23.04.09 р.: поодинокі гіперплазовані пахвові та середостінні лімфатичні вузли. Хворий отримав 6 курсів ПХТ за схемою «СНОР». За даними КТ-контролю патології не виявлено. Пацієнт перебуває під спостереженням без негативної динаміки з вересня 2009 року (9 місяців) – ЕСОГ-1.

6) Пацієнтка З., 1946 року народження вважає себе хворою з квітня 2009 року, коли виник біль в надчерев'ї. Лікувалася з приводу виразкової хвороби, без ефекту. 06.05.09 р. хвору прооперовано: субтотальна резекція шлунка. Гістологічний висновок: ендокриноклітинний рак. Імуногістохімічний висновок: дифузна В-клітинна великоклітинна лімфома, центробластний варіант.

КТ ОГП, ОЧП (25.07.09 р.): гіперплазія одиночного лімфатичного вузла у черевній порожнині (17 мм).

Пацієнтка отримала 6 курсів ПХТ за схемою «СНОР». У подальшому їй проведено на куку шлунка та лімфатичні вузли черевної порожнини локальну ДГТ в СВД 40 Гр. За даними КТ-контролю патології не виявлено. Пацієнтка пере-

буває під наглядом без негативної динаміки з травня 2010 року (13 місяців) – ECOG-1.

7) Пацієнт В., 1968 року народження. Хворіє з 2008р., коли виник біль в ділянці шлунка, пов'язаний з прийомом їжі. Обстежений за місцем проживання, спостерігався і лікувався з приводу хронічного гастриту. Відчув різке погіршення самопочуття 20.11.09 р., з'явилася блювота «кавовою гущею». У стаціонарі за місцем проживання при обстеженні встановлено діагноз: геморагічний гастродуоденіт. Отримував консервативну гемостатичну та протизапальну терапію. При ФГДС (січень 2010р.) діагностована виразка шлунка. Додатково обстежений: рентгенографія шлунка – підозра на рак тіла шлунка, ФГДС – рак шлунка, КТ ОЧП: КТ ознаки раку тіла шлунка з множинними метастазами в навколошлункові лімфатичні вузли і метастази в брижу. Цитологічний висновок: в біоптаті слизової оболонки шлунка мальтома з низьким ступенем злоякісності. Імуногістохімічний висновок: В-клітинна лімфома шлунка, MALT-типу з низькою проліферативною активністю. Хворий отримав 6 курсів ПХТ за схемою «СНОР» з ефектом повного регресу за даними КТ-контролю. Пацієнт перебуває під спостереженням без негативної динаміки з липня 2010 року (11 місяців). ECOG-1.

8) Пацієнтка П., 1960 року народження, вважає себе хворою з липня 2009 року, коли виникли болі в надчерев'ї, нудота, блювота, відрижка, схуднення на 10 кг. Лікувалася за місцем проживання без ефекту. За даними ФГДС, КТ ОЧП запідозрений рак шлунка. Проводилась неодноразова біопсія пухлини – морфологічної верифікації діагнозу не отримано. За рішенням консилиуму з метою уточнення морфології пухлини 15.12.09 р. зроблена операція в обсязі дистальної субтотальної резекції шлунка за Більрот II з формуванням гастроентероанастомозу за Бондарем, сполученням за Брауном. Гістологічний висновок: мальтома низького ступеня злоякісності, гіперплазія навколошлункових лімфатичних вузлів. Імуногістохімічний висновок: дифузна В-клітинна великоклітинна лімфома.

Хвора отримала 4 курси ПХТ за схемою «СНОР». З березня 2010 року (15 місяців) пацієнтка перебуває під спостереженням без ознак продовження захворювання. ECOG-1.

9) Пацієнтка П., 1965 року народження, вважає себе хворою з квітня 2010 р., коли вперше виник біль у животі. У травні 2010 р. лікувалася за місцем проживання з приводу хронічного гастродуоденіту, хронічного панкреатиту, хронічного холециститу, але без покращення. Пізніше обстежена в Інституті гастроентерології академії медичних наук України (м. Київ). 31.05.10 року виконана іригоскопія – виявлено рак товстої кишки. Направлена в ДОКОД. Проводилися повторні біопсії пухлини – морфологічної верифікації діагнозу не отримано. За рішенням консилиуму 08.06.10р.

зроблена операція – правобічна геміколектомія. Гістологічний висновок: в резектованій ділянці кишки і брижових лімфатичних вузлів виявлена неходжкінська великоклітинна лімфома з глибоким проростанням в м'язовий шар. Імуногістохімічний висновок: мантійноклітинна лімфома. При КТ ОГП, ОЧП виявлені метастази в S8 лівої легені, в брижі товстої кишки, праві пахвові лімфатичні вузли. Проведено два курси ПХТ за схемою «СНОР». Контрольна КТ ОГП, ОЧП (27.08.10 р.): метастази в легені, праві пахвові лімфатичні вузли без динаміки, повний регрес патологічного процесу в ділянці анастомозу і метастазу в брижу товстої кишки. 3 та 4 курси ПХТ проведені зі зміною схеми (на «ВАСОР»). Контрольна КТ ОГП, ОЧП 11.10.10 р.: прогресування захворювання зі збільшенням кількості метастазів в легенях. 5 і 6 курси ПХТ проведені з черговою зміною схеми (на «OPEN»). Контрольна КТ ОГП, ОЧП (7.12.10 р.): 100% регрес патологічних вогнищ. Сьомий та восьмий реіндукційні курси ПХТ також проведені за схемою «OPEN». З січня 2011 року (5 місяців) пацієнтка перебуває під спостереженням без ознак продовження захворювання (ECOG-1).

У всіх описаних випадках попередній діагноз не збігався з остаточним, причому при локалізації пухлин в шлунково-кишковому тракті це призвело до недоцільного оперативного втручання. Після встановлення правильного діагнозу стандартне хіміо-променеє лікування привело до об'єктивного ефекту в 100% випадків. У п'яти випадках спостерігався повний регрес патологічних вогнищ, у чотирьох випадках – частковий регрес патологічних вогнищ з наявністю «залишкової пухлини»; ефективність лікування зберігається від 4 до 16 місяців, додаткове спеціальне лікування пацієнти не отримували. ECOG-статус у всіх випадках – 1. Динамічне спостереження і набір матеріалу на дану тему будуть продовжені. В даний час у відділенні хіміотерапії ДОКОД почали лікування двоє хворих на НХЛ – з ураженням грудної залози і орбіти.

**Висновки.** Зростання частоти екстранодальних локалізацій неходжкінських лімфом зумовлює необхідність максимально ретельного обстеження пацієнтів (з акцентом на морфологічне підтвердження діагнозу) до початку лікування, особливо при плануванні оперативного втручання. Видалення частини шлунка або кишки, гастректомія є травматичними, матеріально витратними оперативними втручаннями та істотно погіршують якість життя пацієнтів. Диференціальна діагностика захворювань шлунка, кишки і будь-яких інших локалізацій повинна проводитися з обов'язковою біопсією для патогістологічного і імуногістохімічного досліджень. Методом вибору лікування хворих на НХЛ є хіміо-променеє терапія із застосуванням (за показаннями) таргетних препаратів.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Богданов А.Н. Особые формы неходжкинских лимфом. /А.Н. Богданов, А.Г. Максимов, В.О. Саржевский [и др.] // Практическая онкология. — 2004. — Том 19. — С. 43—62
2. Клинико-морфологические особенности и факторы прогноза при первичных экстранодальных неходжкинских лимфомах / И.В.Поддубная, Ю.Н.Балакирева / Материалы VIII онкологического конгресса. Москва. — 2004.
3. Рак в Украине, 2008-2009. Бюллетень Национального канцер-реестра Украины. — Киев, 2010.
4. Jaffe E.S. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / — E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein [et al.] // Lyon. — 2001. — №3. — P. 465—469.
5. Vose J.M. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma / J.M. Vose, B.C. Chiu, B.D. Cheson [et al.] // Hematology. — 2002. — Vol. 2. — P. 241—262.
6. Zucca E. Extranodal lymphoma: a reappraisal / E Zucca // Ann Oncol. — 2008. — Vol.19, №4. — P. 77—80.

O.I. BALASHOVA, M.Y. BASARAB, A.A. DZHANDZHULIYA, I.V. LYTVYN

*Dnipropetrovsk Regional Clinical Oncology Center, Department of Chemotherapy, Dnipropetrovsk*  
NON-HODGKIN'S LYMPHOMA WITH EXTRANODAL LOCALIZATIONS – DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT

Increasing frequency of extranodal localizations NHL makes it necessary to maximize a thorough examination of the patients (with emphasis on morphological confirmation of diagnosis) before treatment, especially in planning surgical intervention. Resection of part of the stomach or intestine are traumatic, financially costly interventions and appreciably degrade the quality of life for patients. Differential diagnosis of diseases of the stomach, intestines and any other sites should be conducted with obligate biopsy for pathohistological and immunohistochemical studies. Method of choice for treating NHL is chemoradiation therapy with using (according to indication) of target therapy.

**Key words.** Non-Hodgkin lymphoma, extranodal localization, differential diagnosis, treatment experience

**Стаття надійшла до редакції: 6.04.2011 р.**