

**М. С. Опанасенко, О. Е. Кшановський, О. В. Терешкович, Б. М. Конік,
О. К. Обремська, І. М. Павлюк**
ПЕРВИННА НЕХОДЖКІНСЬКА ЛІМФОМА ЛЕГЕНЬ

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

ПЕРВИЧНАЯ НЕХОДЖКИНСКАЯ ЛИМФОМА ЛЕГКИХ

**Н. С. Опанасенко, А. Э. Кшановский, А. В. Терешкович,
Б. Н. Коник, О. К. Обремская, И. М. Павлюк**

Резюме

Неходжкинские лимфомы представляют собой группу гистологически и биологически неоднородных злокачественных новообразований с неясной этиологией, которые происходят из мукоза-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT). Экстранодальные варианты лимфом характеризуются первичным появлением опухолевых очагов в органах и тканях которые содержат MALT. Первичная неходжкинская лимфома легких очень редкая – ее доля составляет лишь 0,4 % от всех форм лимфом.

Цель исследования – изучить клинические особенности патологии на примере собственного материала и по данным зарубежной литературы, а также ознакомить врачей разных специальностей с данным заболеванием.

Материалы и методы. Описан один случай первичной неходжкинской лимфомы легких в отделении торакальной хирургии и инвазивных методов диагностики за все время наблюдений. Гистологический диагноз устанавливался на основе REAL-классификации лимфом. Иммунофенотипирование проводилось с применением моноклональных антител к CD4, CD5, CD10, CD20, CD20cy, CD23, BCL2, Ki-67, cyclin-d1, B-Cell-Specific Activator Protein.

Результаты. После предоперационного обследования, больному выполнена задняя торакотомия и типично удалена нижняя доля слева вместе с опухолевыми очагами, проведена медиастинальная лимфодиссекция. Гистологически и иммуногистохимически установлен диагноз: экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны ассоциированной с бронхом лимфоидной ткани (MALT-лимфома).

Вывод. Несмотря на благоприятный прогноз, оптимальные методы лечения первичных неходжкинских лимфом легких в мире еще не определены. Для этого требуется более глубокое научное исследование и продолжительное наблюдение за данным контингентом больных.

Ключевые слова: первичная неходжкинская лимфома легких, клинические особенности.

Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 2, С. 82–85.

Опанасенко Микола Степанович

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Завідуючий відділенням торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики

Доктор мед. наук

10, вул. М. Амосова, Київ, 03680

Тел.: 380672718511, opanasenko@ifp.kiev.ua

PRIMARY PULMONARY NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

**N. S. Opanasenko, A. E. Kshanosky, A. V. Tereshkovich,
B. N. Konik, O. K. Obremaska, I. M. Pavluk**

Abstract

Non-Hodgkin's lymphomas are a group of histologically and biologically heterogeneous malignancies with unclear etiology which occur from mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). Extranodal types of lymphomas are characterized by a focus of primary tumor in the organs and tissues that contain MALT. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma is rare, accounting for is only 0,4 % of all lymphomas.

Objectives: to describe a clinical features of this disease on our own material and on the data of foreign literature, as well, to introduce the pathology to different specialists.

Materials and methods. Single clinical case of primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma has been described in the department of thoracic surgery and invasive method of diagnostics for all time of observation. Histological diagnosis was established using REAL-classification of lymphomas. Immunophenotyping was carried out using monoclonal antibodies to CD4, CD5, CD20, CD10, CD23, BCL2, CD20cy, Ki-67 and cyclin-d1, B-Cell-Specific Activator Protein.

Results. After the preoperative examination, posterior thoracotomy has been performed and left lower lobe has been typically removed with the tumor focuses, mediastinal nodal dissection has been carried out as well. Using histology and immunophenotyping diagnosis of extranodal B-cell lymphoma of marginal zone associated with the bronchus lymphoid tissue (MALT-lymphoma) has been established.

Conclusion. Despite the favorable prognosis, the best practices in treatment of the primary pulmonary non-Hodgkin lymphoma have not yet been identified in the world. This would require deeper depth research and long-term monitoring of this contingent of patients.

Key words: primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma, clinical features.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 2:82–85.

Mykola S. Opanasenko

National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine

Head of thoracic surgery and invasive methods of diagnosing department

Doctor of medicine,

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv

Tel. 380672718511, opanasenko@ifp.kiev.ua

Неходжкінські лімфоми являють собою групу гістологічно і біологічно неоднорідних злоякісних новоутворень лімфоїдної системи з неясною етіологією. Ризик захворювання зростає з часом і досягає максимуму у похилому та старечому віці [2, 4, 5]. Первинне пухлинне вогнище може знаходитися в лімфатичних вузлах (нодальне ураження) або в інших органах і тканинах (екстранодальна локалізація). Екстранодальні варіанти складають 24–48 % від всіх неходжкінських лімфом [4]. Частота ураження різних органів і тканин неоднакова – найчастіше вражається шлунково-кишковий тракт, кільце Пірогова-Вальдейера, головний мозок, молочна та щитовидна залози [1]. Первинна

неходжкінська лімфома легень дуже рідкісна, походить із мукоза-асоційованої лімфоїдної тканини (MALT) стінки бронху та проявляється неспецифічними клінічними та рентгенологічними ознаками. Її частка складає лише 0,4 % від всіх форм лімфом [4, 5]. Первинний процес в легенях слід відрізнити від вторинного. Клінічна ситуація поєданого ураження периферичних лімфатичних вузлів із залученням легень трактується як вторинне екстранодальне ураження.

Незважаючи на сприятливий прогноз, оптимальні методи лікування первинних неходжкінських лімфом легень в світі ще не визначені. *Завданнями даної роботи* є відображення клінічних особливостей патології на прикладі власного матеріалу та за даними закордонної літератури, а також ознайомити лікарів різних спеціальностей з даним захворюванням.

Матеріали і методи

За весь час існування відділення торакальної хірургії і інвазивних методів діагностики було виявлено лише один випадок первинної неходжкінської лімфоми легень. Захворювання було виявлено у пацієнта 49 років, який звернувся зі скаргами на покашлювання з виділенням невеликої кількості слизового мокротиння. При опитуванні стало відомо, що хворий протягом багатьох років працює водієм зернового, вказує на значну запиленість зерновим пилом на робочому місці. Тютюнопаління та онкологічний анамнез заперечує. Захворювання інших систем не відмічає.

Клініко-лабораторне та інструментальне обстеження включало: загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові, газовий склад крові, тестування на наявність вірусів СНІДу, гепатитів С та В; спірометрію, електро- та ехокардіографію, мультиспіральну комп'ютерну томографію, бронхоскопію, стерильну пункцію.

Гістологічний діагноз встановлювався двома групами патоморфологів, використовуючи REAL-класифікацію лімфом, прийняту ВООЗ, і базувався на наступних критеріях: тканина – щільний лімфоїдний інфільтрат, розміри лімфоцитів, реакція цитоплазми, ексцентричність ядер, форма ядер, наявність лімфоїдних фолікулів без чіткої маргінальної та мантийної зони, наявність фігур мітозу.

Імунофенотипування проводилось із застосуванням моноклональних антитіл до CD4, CD5, CD10, CD20, CD20cy, CD23, BCL2, Ki-67, cyclin-D1, B-Cell-Specifik Activator Protein.

Результати

При рентгенографічному дослідженні було запідозрено, а після проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії виявлено два об'ємні утворення округлої форми з нечіткими контурами, дрібнокомірчастої структури з видимими просвітами субсегментарних бронхів на її фоні. Дані утворення мали розміри 3,6 x 2,7 x 2,0 см та 2,2 x 2,0 x 2,0 см і локалізувались відповідно в S6 та S9 нижньої долі лівої легені. Патології при-

легких тканин, а також органів середостіння виявлено не було (рис. 1 та 2).

Загальні і біохімічні аналізи крові та сечі, дані спірометрії, кардіо- та ехокардіографії відображали загальні параметри гомеостазу пацієнта та не виходили за межі норми. Бронхоскопічне дослідження патології трахеобронхіального дерева не виявило.

У зв'язку з відсутністю необхідності корекції показників гемостазу, хворому на 3-й день перебування у відділенні було виконано оперативне втручання (задня торакотомія зліва по п'ятому міжреберному проміжку). Інтраопераційно пальпаторно виявлено два щільні вузли в S6 та S9 нижньої долі та помірно виражену внутрішньогрудну лімфаденопатію. Враховуючи онкологічну настороженість, було прийнято рішення виконати типову резекцію нижньої долі зліва з медіастинальною лімфодисекцією. На розрізі пухлинні вузли були щільної консистенції, мали темно-сірий колір, муфтоподібно охоплювали субсегментарні бронхи V6 та V9 (рис. 3). Із особливостей оперативного втручання – плевральна порожнина була тотально облітерована, виконувалися інтраплевральний, а в деяких ділянках екстраплевральний пневмоліз, також була проведена декортикація верхньої долі. Тривалість втручання склала 3 год 10 хв, інтраопераційна крововтрата – 110 мл. Інтраопераційні та післяопераційні ускладнення не відмічались.

Гістологічно та імуногістохімічно було встановлено фенотип пухлини – екстранодальна В-клітинна лімфома з клітин маргінальної зони асоційованої з бронхом лімфоїдної тканини (MALT-лімфома). Патологічних змін внутрішньогрудних лімфатичних вузлів виявлено не було.

З метою підтвердження первинного екстранодального ураження легень, хворому було проведено МСКТ-скринінг органів черевної порожнини та малого тазу із внутрішньовенним контрастним підсиленням та стерильну пункцію. Патологічних змін в органах та системах не було виявлено.

В післяопераційному періоді хворий отримував неспецифічну медикаментозну терапію, яка включала анальгетики,

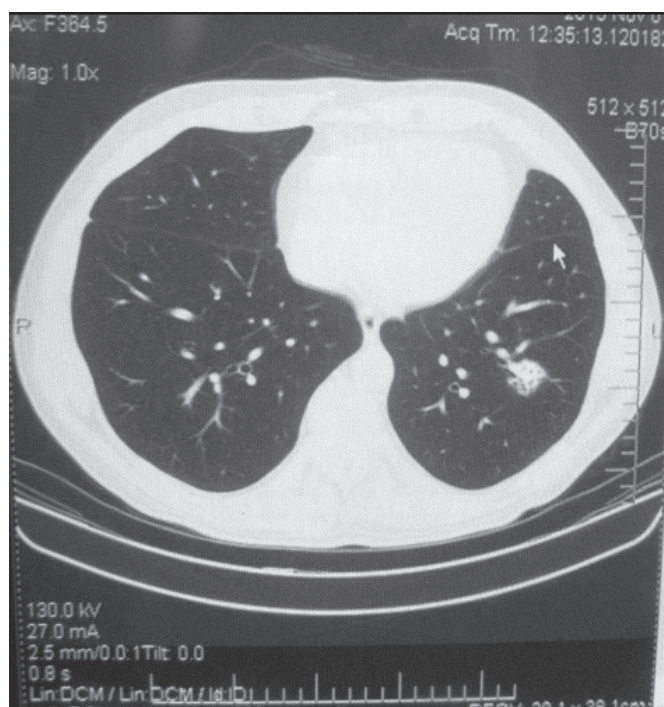


Рис. 1. Об'ємне утворення S9 нижньої долі лівої легені.

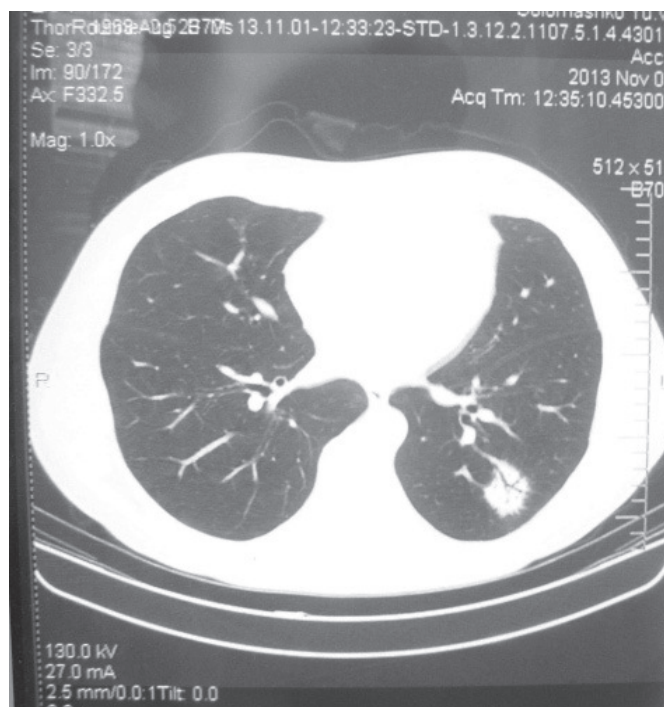


Рис. 2. Об'ємне утворення S6 нижньої долі лівої легені.



Рис. 3. Новоутворення S6 лівої легені на розрізі.

антибіотики широкого спектру дії, протигрибкові препарати, муколітики, пробіотики. З метою попередження перерозтягнення верхньої долі, в ранньому післяопераційному періоді пацієнту було створено штучний пневмоперитонеум в об'ємі 1500 мл. Пацієнт був про консультований онкологом, було рекомендовано провести курс хіміотерапії. Дренажі були видалені на 11 добу. Рана загоїлась первинним натягом. На контрольній рентгенографії перед випискою (рис. 4) – ліва оперована легеня розправлена, без вогнищевих та інфільтративних тіней, задовільно пневматизована; пневмоперитонеум. На 27-й добу перебування у стаціонарі хворого виписано на лікування в онкодиспансер за місцем проживання для проведення хіміотерапії.



Рис. 4. Рентгенограма хворого на 26-ту добу післяопераційного періоду.

На 7-й місяць спостереження, хворий пройшов курс хіміотерапії, призначеної онкологом. На контрольній МСКТ органів грудної клітини рецидиву захворювання не виявлено. Пацієнт продовжує спостерігатись в онкодиспансері за місцем проживання.

Обговорення і висновки

Легені являються порівняно частою локалізацією вторинного ураження неходжкінських лімфом, первинні ж неходжкін-

ські лімфоми є дуже рідкісною патологією. Найчастіше ця група пухлин представлена В-клітинною лімфомою мукоза-асоційованої лімфоїдної тканини стінки бронху [1, 3, 4, 7]. Як вже зазначалось MALT існує не тільки в легенях, а і у деяких інших органах. Тому іноді в літературі MALT стінки бронха класифікують як BALT (bronchial-associated lymphoid tissue) [3]. Зважаючи на поодинокість випадків, відомостей про етіологію та патогенез первинної неходжкінської лімфоми легені небагато. На думку багатьох вчених, наявність MALT не є нормою для людини, і її розвиток є результатом тривалої антигенної стимуляції, аутоімунного захворювання, паління або наявності хронічного інфекційного чинника (наприклад *H. pylori* в шлунку) [2, 3, 4, 6]. Прогноз захворювання сприятливий – десятирічна виживаність за різними даними досягає 70 %, що є високим показником, враховуючи зрілий та похилий вік пацієнтів, проте частота рецидивів досягає 40–50 % [3, 4].

При огляді літератури виявлено, що дослідники з клініки Мау (Рошестер, США) [4] провели одне з найбільших досліджень в світі стосовно первинних неходжкінських лімфом легень. Вони описали 48 випадків даного захворювання в період 1975–1995 років. На достатньо великому, як для цієї патології, клінічному матеріалі були відмічені клініко-рентгенологічні прояви, особливості перебігу, лікування та прогнозу, висловлені припущення щодо етіології та патогенезу даного виду лімфом. Рентгенологічні ознаки захворювання різноманітні: вогнища (поодинокі і множинні, одно- і двобічні) та інфільтрати у будь-яких відділах легень. Із-за відсутності внутрішньобронхіальних змін зазначено неефективність бронхоскопії у діагностиці захворювання. У 40 % випадків вдалося виконати резекцію легені разом з пухлинним вогнищем. В інших випадках, зважаючи на білатеральне мультифокусне ураження, резекція була неповна. Автори опублікували запропоновану стадійну класифікацію первинних неходжкінських лімфом легень (табл. 1).

Таблиця 1

Стадійна класифікація первинних неходжкінських лімфом легень запропонована Національним інститутом раку США (1982 р.)

| | |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Стадія I E | Ураження тільки легень (в тому числі білатерально) |
| Стадія II 1E | Ураження легень та лімфатичних вузлів кореня легені |
| Стадія II 2E | Ураження легень та лімфатичних вузлів середостіння |
| Стадія II 2EW | Ураження легень та прилеглої грудної стінки або діафрагми |
| Стадія III | Ураження легень та лімфатичних вузлів нижче діафрагми |
| Стадія IV | Дифузне ураження одного або більше позалімфатичних органів або тканин |

В іншому дослідженні [3] Huang H. повідомляє про 23 хворих протягом 2001–2010 років з первинною неходжкінською лімфомою легень. За його даними дещо переважали жінки (15 жінок проти 8 чоловіків), а середній вік пацієнтів склав 55,1 років (проміжок 37–73 роки). Автор зазначає, що лише у 4 (17 %) випадках пацієнти були курцями, тому він ставить під сумнів вплив паління на розвиток даного захворювання. Зазначається, що 44 % хворих не мали жодних клінічних проявів і зміни в легенях були виявлені випадково під час планових профоглядів. В інших випадках прояви були неспецифічними та здебільшого включали покашлювання, виділення слизового мокротиння, задишку. Гарячка, втрата ваги, хронічна слабкість, біль в

грудній клітині відмічались в поодиноких випадках.

На даний час в світі немає єдиної думки щодо лікування хворих з первинною неходжкінською лімфою легень. Хірургічне втручання в більшості випадків необхідне для встановлення точного діагнозу. Терапія значною мірою залежить

від гістологічного типу, клінічних проявів, стадії процесу та повноти резекції пухлини. Подальше наукове дослідження та довготривале спостереження за пацієнтами потрібне для визначення алгоритму діагностики та лікування первинних неходжкінських лімфом легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хансон, К. П. Эпидемиология и биология неходжкинских лимфом [Текст] / К. П. Хансон, Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2004. – № 3. – С. 163–168.
2. Cadranet J. Primary pulmonary lymphoma [Text] / J. Cadranet, M. Wislez, M. Antoine // Eur. Respir. J. – 2002. – № 3. – P. 750–762.
3. Clinical and prognostic characteristics of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective analysis of 23 cases in a Chinese population [Text] / H. Huang [et al.] // Chin. Med. J. – 2011. – № 7. – P. 1026–1030.
4. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung [Text] / P. Ferraro // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – № 4. – P. 993–997.
5. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma [Text] / J. H. Kim [et al.] // Jpn J. Clin. Oncol. – 2004. – № 9. – P. 510–514.
6. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma: ten cases with a review of the literature [Text] / C.I. Kocaturk [et al.] // Tuberk. Toraks. – 2012. – № 3. – P. 246–253.
7. World Health Organization Classification of lymphomas: a work in progress [Text] / E. S. Jaffe, N. L. Harris, J. Diebold, H. K. Müller-Hermelink // Ann. Oncol. – 1998. – № 9. – P. 25–30.

REFERENCES

1. Khanson KP, Imyanitiv EN. *Epidemiologiya i biologiya nekhodzhkinskikh limfom* (Epidemiology and biology of non-Hodgkin's lymphomas). *Prakticheskaya onkologiya*. 2004;No 3:163–168.
2. Cadranet J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. *Eur. Respir. J.* 2002;3:750–762.
3. Huang H. et al. Clinical and prognostic characteristics of pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective analysis of 23 cases in a Chinese population. *Chin. Med. J.* 2011;7:1026–1030.
4. Ferraro P. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann. Thorac. Surg.* 2000;4:993–997.
5. Kim JH, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2004;9:510–514.
6. Kocaturk CI, et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma: ten cases with a review of the literature. *Tuberk. Toraks.* 2012;3:246–253.
7. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Müller-Hermelink HK. World Health Organization Classification of lymphomas: a work in progress. *Ann. Oncol.* 1998;9:25–30.