

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

РЕДКИЕ ФОРМЫ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ: ОПЫТ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНЫХ ЛИМФОМ КОСТЕЙ

И.Б.Лысенко*, А.А.Барашев, Т.О.Лаптева, Н.В.Николаева, Е.А.Капуза,
О.Н.Шатохина, Т.Ф.Пушкарева

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

К редким локализациям неходжкинских лимфом относят первичную лимфому костей. Эта форма составляет не более 1–2% всех неходжкинских лимфом взрослых. Диагноз первичной лимфомы костей устанавливают в случаях очагового поражения одной или нескольких костей. Кроме того, допускается вовлечение мягких тканей и регионарных лимфоузлов. Критерием исключения служит только поражение костного мозга и вовлечение отдаленных лимфоузлов. Первыми симптомами болезни являются некупируемые боли в костях, нередко сопровождающиеся локальным отеком, формированием опухолевой массы в зоне поражения, изредка присоединяются В-симптомы. Чаще встречается локальное (80%) и реже многофокусное (20%) поражение длинных трубчатых костей в области диафиза и метадиафиза. Диагностика поражения костной ткани при первичном и вторичном ее вовлечении основана на применении всех доступных методов исследования (рентгенография, компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография). Дифференциальная диагностика возможна только на основании иммуногистохимического исследования с определением экспрессии общего лейкоцитарного антигена, маркеров В-клеток, Т-клеток, а также клональности по одной из легких цепей иммуноглобулинов к или λ , bcl 2 и bcl 6, ALK, степени пролиферативной активности Ki-67. Оценка эффективности различных методов лечения первичной костной лимфомы осложняется небольшим числом наблюдений и отсутствием единой тактики лечения. В качестве терапии первой линии чаще применяют СНОР-подобные курсы. Персонализированная терапия включает иммуно-химиотерапию, лучевую терапию и применение хирургических методов лечения — эндопротезирования.

Ключевые слова:

неходжкинская лимфома, кости, диагностика, химиотерапия, эндопротезирование, длительность наблюдения

Для корреспонденции:

Лысенко Ирина Борисовна – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: iralyss@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>

SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Лысенко И.Б., Барашев А.А., Лаптева Т.О., Николаева Н.В., Капуза Е.А., Шатохина О.Н., Пушкарева Т.Ф. Редкие формы неходжкинских лимфом: опыт терапии первичных лимфом костей. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(3): 50-59.
<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-5>

Получено 04.06.2020, Рецензия (1) 07.07.2020, Рецензия (2) 15.07.2020, Принята к печати 01.09.2020

RARE FORMS OF NON-HODGKIN LYMPHOMAS: EXPERIENCE IN TREATMENT FOR PRIMARY BONE LYMPHOMAS

I.B.Lysenko*, A.A.Barashev, T.O.Lapteva, N.V.Nikolaeva, E.A.Kapuzha, O.N.Shatokhina, T.F.Pushkareva

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Primary bone lymphoma is a rare presentation of non-Hodgkin lymphoma. It accounts for a maximum of 1–2% of all non-Hodgkin lymphomas in adults. Primary bone lymphoma is diagnosed in focal lesions of one or more bones; soft tissue and regional lymph nodes may be involved too. The exclusion criteria are only bone marrow damage and involvement of distant lymph nodes. The first symptoms include intractable bone pain often accompanied by local edema, the formation of a tumor mass in the affected area; B symptoms occasionally join. Local lesions of long tubular bones in the diaphysis and metadiaphysis regions are more common (80%), while multifocal lesions are less frequent (20%). Diagnosis of lesions of the bone tissue in its primary and secondary involvement is based on the use of all available research methods (radiography; computed, magnetic resonance and positron emission tomography). Differential diagnosis requires an immunohistochemical study with determination of the expression of total leukocyte antigen, B-cell and T-cell markers, and clonality in one of immunoglobulin light chains κ or λ , bcl 2 and bcl 6, ALK, proliferative activity of Ki-67. Evaluation of the effectiveness of various treatments for primary bone lymphoma is complicated by a small number of observations and the absence of a uniform treatment strategy. CHOP-like chemotherapy cycles are often used as first-line therapy. Personalized therapy involves immunochemotherapy, radiation therapy and surgical treatment – endoprosthetics.

Keywords:

non-Hodgkin lymphoma, bones, diagnosis, chemotherapy, endoprosthesis, observation period

For correspondence:

Irina B. Lysenko – Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of hematology National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: iralyss@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>

SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Lysenko I.B., Barashev A.A., Lapteva T.O., Nikolaeva N.V., Kapuzha E.A., Shatokhina O.N., Pushkareva T.F. Rare forms of non-Hodgkin lymphomas: experience in treatment for primary bone lymphomas. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(3): 50-59. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-5>

АКТУАЛЬНОСТЬ

К редким локализациям неходжкинских лимфом можно отнести первичную лимфому костей. Эта нозологическая форма составляет не более 2–5% от всех первичных опухолей костей 4–5% всех экстра-нодальных лимфопролиферативных заболеваний, и 1–2% всех неходжкинских лимфом взрослых. До середины прошлого века лимфомами костей считались только случаи с локальным поражением одной кости без вовлечения мягких тканей и регионарных лимфоузлов. В современных условиях диагноз первичной лимфомы костей устанавливают и в случаях очагового поражения нескольких костей. Кроме того, допускается вовлечение мягких тканей и регионарных лимфоузлов. Критерием исключения служит только поражение костного мозга и вовлечение отдаленных лимфоузлов. Первыми симптомами болезни являются не купируемые боли в костях, нередко сопровождающиеся локальным отеком, формированием опухолевой массы в зоне поражения, изредка присоединяются В-симптомы. Очень часто пациентов беспокоит ограничение движения конечности, возможны патологические переломы. Чаще это локальное (80%) и реже многофокусное (20%) поражение длинных трубчатых костей в области диафиза и метадиафиза. Костная локализация лимфомы встречается чаще у пациентов 60–70 лет, крайне редко бывает у детей младше 10 лет, соотношение мужчины: женщины составляет 1,5:1 [1–5].

Диагностика поражения костной ткани при первичном и вторичном ее вовлечении основана на применении всех доступных методов визуализации. Данные лучевых методов исследования (рентгенография, компьютерная — КТ, магнитно-резонансная — МРТ и позитронно-эмиссионная — ПЭТ-томография) при лимфомах костей переменны и неспецифичны, начальные изменения могут не выходить за пределы нормальных вариантов строения костной ткани. При рентгенографическом исследовании изменения могут быть представлены локальными литическими очагами с неровными краями с участками склеротических поражений в виде мелких множественных очажков по всей длине кости или диффузно-распространенным процессом с деструкцией кортикальной ткани и вовлечением прилежащих мягких тканей. Периостальная реакция встречается у 60% пациентов и характеризуется наличием пластинчатых или слоистых участков, располага-

ющихся вдоль длинной оси кости, чередующихся с нормальным периостом и служащих индикатором плохого прогноза. Затрудняют диагностику поражения костей по обзорным рентгенограммам изменения, близкие к различным вариантам нормы. В этих случаях более информативным исследованием служит МРТ. При T1-ВИ-режиме (ВИ — взвешенное изображение) МРТ лучше определяются гетерогенные сигналы низкой интенсивности, характерные для внутрикостных изменений, фиброза и поражения мягких тканей, так как он позволяет выявлять области с сигналом низкой интенсивности. T2-ВИ-режим более информативен при наличии гомо- и гетерогенных изменений высокой интенсивности, перитуморального отека, периостальной реакции и реактивных изменений костного мозга. Проведение МРТ с контрастированием позволяет обнаружить участки повреждения кости с повышенным накоплением контрастного препарата. КТ не является методом выбора в диагностике ПЛК и может быть использована только в сочетании с МРТ или ПЭТ. Тем не менее КТ позволяет на более ранних этапах болезни и в большем проценте случаев диагностировать секвестрацию и кортикальные эрозии [2, 3, 5–9].

Обязательным условием подтверждения диагноза лимфомы кости является выполнение открытой биопсии пораженного участка кости и/или мягкотканного компонента опухоли с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала. При гистологическом исследовании операционного/биопсийного материала, как правило, выявляется диффузная пролиферация лимфоидных клеток средних и крупных размеров, расположенных в костной ткани между трабекулами и жировыми клетками костного мозга. Гистологические варианты различны, но в большинстве (60–80%) случаев встречается диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), из которой 10% составляет центробластный вариант ДВККЛ и лимфобластная В-клеточная лимфома; к другим более редким вариантам относят фолликулярную лимфому, лимфому из клеток зоны мантии, ALK+крупноклеточную лимфому, NK/T-клеточные лимфомы. Дифференциальная диагностика возможна только на основании иммуногистохимического исследования с определением экспрессии общего лейкоцитарного антигена (CD45 LCA), маркеров В-клеток (CD 19, CD 20, CD 79a, PAX5, MuM1), Т-клеток (CD 3, CD 4, CD

8, CD5), а также клональности по одной из легких цепей иммуноглобулинов к или λ , bcl 2 и bcl 6, ALK, степени пролиферативной активности опухолевых клеток (Ki-67). Информативным является цитогенетическое исследование нативного материала для выявления характерных для лимфом хромосомных перестроек — транслокаций t(8;14)(q24; q32), t(11;14)(q13; q32) и t(14;18)(q32; q21), перестройки гена bcl 6 и выявление гиперэкспрессии циклина D1 методом полимеразной цепной реакции [3, 6, 10–12].

Оценка эффективности различных методов лечения первичной костной лимфомы затруднительна, поскольку основана на анализе ретроспективных данных за длительный промежуток времени. Анализ осложняется в значительной степени небольшим числом наблюдений и отсутствием единой тактики лечения. В качестве терапии первой линии чаще применяют СНОР-подобные курсы. Результаты лечения зависят от наличия факторов неблагоприятного прогноза: повышения активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке, множественного поражения костей с вовлечением мягких тканей, наличия В-симптомов, размера опухоли 6 см и более, локализации в позвоночнике и костях таза, вовлечения регионарных лимфоузлов, которые снижают эффективность терапии [11]. Данные различных исследовательских групп сходятся во мнении, что при локальных (IE) стадиях лимфомы костей 5-летняя безрецидивная выживаемость после лучевой или химиолучевой терапии составляет 35–50% и 90–95% соответственно. При распространенных стадиях (IIE и IV) только ЛТ в принципе невозможна, а при проведении химиотерапии по программе СНОР 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 40–70%. Применение таргетных препаратов и первичная интенсификация ПХТ высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток позволяет улучшить показатели выживаемости у пациентов с факторами риска [1, 3, 5, 9, 11–14].

Приводим клинические случаи первичных костных лимфом.

Описание клинического случая

По архивным данным ФГБУ НМИЦ онкологии Минздрава России за период 2009–2019 годов с первичной костной лимфомой было 4 пациента, 3 мужчины и 1 женщина, средний возраст — 43,5 лет (табл. 1). Все пациенты отмечали прямую связь раз-

вития опухоли с предшествующей травмой, среднее время между появлением первых симптомов (у всех больных это была локальная боль в конечности) до верификации составило 9,25 месяцев (4–16).

У мужчин опухоль локализовалась в левой бедренной кости, у женщины была поражена правая плечевая кость, у всех пациентов было многофокусное поражение кости и локальное вовлечение мягких тканей конечности. У трех пациентов была верифицирована В-крупноклеточная НХЛ, у одного пациента исходно была верифицирована В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов, позднее при дополнительных исследованиях эта опухоль была отнесена к экстранодальной фолликулярной лимфоме 3А типа (табл. 1).

Распространенность процесса определялась с использованием КТ, МРТ-исследования, уточнялась ПЭТ-исследованием у двух пациентов (метод стал широко доступен в рутинной практике с 2016 года), так же всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включая трепанобиопсию костного мозга.

В качестве терапии первой линии у всех пациентов использовался R-CHOP/CHOP режим (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, доксорубицин, этопозид), после 6 циклов частичная ремиссия была достигнута у 3-х пациентов, у этих пациентов применялась консолидирующая лучевая терапия в суммарной дозе 40 Грей. У 1 пациента с неблагоприятными факторами прогноза В-крупноклеточной лимфомой после 6-ти циклов R-CHOP была определена прогрессия заболевания с ПЭТ-позитивной инфильтрацией в ткани легкого. Использование терапии второй линии (R-GDP 2 цикла, R-MINE 3 цикла) не принесло эффекта, у пациента имела первичная рефрактерность к химиоиммунотерапии, сохранялась ПЭТ-позитивная (5 баллов по Deauville) опухолевая инфильтрация кости, мягких тканей левого коленного сустава, включая надколенник, а инфильтрация в легком регрессировала (табл. 1). У пациента отмечалось непрерывно-прогрессирующее течение, которое привело к летальному исходу. Время наблюдения за пациентом составило 14 месяцев.

Двум пациентам после завершения химиолучевого лечения по объективным показаниям было выполнено успешное эндопротезирование с восстановлением функций соответствующей конечности, время наблюдения за этими пациентами 83 и 95 месяцев (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных первичной костной неходжкинской лимфомой

Пациенты	A.	E.	C.	Ш.
Пол	муж	муж	муж	жен
Возраст, лет	55	29	27	63
Травма	+	+	+	+
Время от первых симптомов до установления диагноза, мес	9	8	16	4
Локализация	Левая бедренная кость, надколенник	Левая бедренная кость	Левая бедренная кость	Правая плечевая кость
Тип поражения	Многофокусное	Многофокусное	Многофокусное	Многофокусное
Мягкие ткани	+	+	+	+
Локальные л\у	Паховые, подвздошные	Внутритазовый, подколенные	-	-
В-симптомы	+	+	-	-
ЛДГ	↑↑	↑	N	N
Стадия	IVB	IVB	IVA	IVA
Международный прогностический индекс (IPI)	Высокий промежуточный (3)	Низкий промежуточный (2)	Низкий риск (FLIPI -1)	Низкий промежуточный (2)
Гистологический тип опухоли	B-крупноклеточная	Экстранодальная B-крупноклеточная	B-клеточная лимфома из малых лимфоцитов Пересмотр экстранодальная ФЛ 3A тип	Экстранодальная диффузная B-крупноклеточная
ПЭТ при определении стадии	+	+	Не выполнялось	Не выполнялось
Терапия первой линии	R-CHOP 6	R-CHOP 6	R-CHOP 6	R-CHOP 6
Ответ на терапию первой линии	Прогрессия +легкое PET+	PET- полная ремиссия	Частичная ремиссия	Частичная ремиссия
ДГТ	-	40 Грей	40 Грей	40 Грей
Длительность ответа, мес	6	10	13	95
Рецидив/рефрактерность	Рефрактерность	-	Рецидив +легкое	-
Терапия 2-й линии	R-GDP 2/ R-MINE 3	-	R-B 3 - PD R-GDP 2 - PD	-
Ответ на 2-ю линию	PD PET+	-	PR	-
Хирургическое лечение	-	-	Эндопротезирование	Эндопротезирование
Время наблюдения, мес	14	10	83	95
Исход	умер	жив	жив	жива

Примечание: PET – позитронно-эмиссионная томография; ФЛ – фолликулярная лимфома; R-GDP – ритуксимаб 375 мг/м², гемцитабин 100 мг/м², цисплатин 100 мг/м², дексаметазон 40 мг; R-CHOP/CHOP – ритуксимаб 375 мг/м², циклофосфамид 750 мг/м², винкристин 1,4 мг/м², доксорубин 50 мг/м², преднизолон 100 мг/м², этопозид 100 мг/м²; R-MINE – ритуксимаб 375 мг/м², ифосфамид 1330 мг/м², месна 1330 мг/м², этопозид 65 мг/м², митоксантрон 8 мг/м²; R-B – ритуксимаб 375 мг/м², бендамустин 90 мг/м².

Три пациента с первичными костными лимфомами в настоящее время живы, среднее время наблюдения составляет 49 месяцев (4–95).

Для иллюстрации современных возможностей комплексной терапии редких форм неходжкинских лимфом с применением различных методик приводим более подробно следующий клинический случай.

Клинический случай 1

Пациентка Ш., женщина 63 лет.

Пациентка отмечала острое начало заболевания в декабре 2010 года, после незначительного ушиба появилась острая боль в правой верхней конечности, появились отек, ограничение движения руки, «синюшность руки». В течение месяца по месту жительства пациентку лечили от «тромбофлебита» без эффекта. В январе 2011 года была выполнена рентгенография правой верхней конечности и выявлены диффузные изменения правой плечевой кости, и с подозрением на «саркому» пациентку направили в НМИЦ онкологии. При комплексном обследовании в НМИЦ онкологии было выявлено остеодеструктивное поражение дистального метафиза правой плечевой кости (рис. 1).

МРТ-исследование демонстрировало многоузловое образование неоднородной протонной плотности с интра- и экстраоссальным ростом, с деструкцией кортикального слоя правой плечевой кости в области дистального метафиза и циркулярным экстраоссальным компонентом размерами 70х40х43 мм. сосуды главного сосудисто-нервного пучка плеча без убедительных данных вовлечения в опухолевый процесс. Остеосцинтиграфия определила очаг 63 мм, процент патологической гиперфиксации РФП — на уровне 70%. Других патологических очагов, поражения внутренних органов и костного мозга комплексное обследование не выявило.

Была выполнена открытая биопсия опухоли. В готовом гистологическом препарате фрагмент мышечно-фиброзной ткани с диффузной инфильтрацией лимфоидными элементами. Опухолевые клетки были крупного размера с большими полиморфными ядрами с неровными угловатыми контурами, с грубодисперсным хроматином и большими центрально или эксцентрично расположенными ядрышками, наличие клеток с многодольчатыми ядрами (рис. 2). Было выполнено иммуногистохимическое исследование с анти-

телами к рап СК AE1/AE3, S-100, CD20, CD79a, CD3, CD45LCA, BCL-6, BCL-2, MuM1, Ki-67–70% (рис. 3). В опухолевых клетках отмечалась экспрессия CD20 (мембранная реакция) (рис. 4), CD79a (цитоплазматическая реакция), MuM1 (ядерная реакция), BCL-6 (ядерная реакция в части клеток) (рис. 5), BCL-2 (цитоплазматическая реакция в большей части клеток). Заключение иммуногистохимического исследования — экстранодальная диффузная В-крупноклеточная лимфома (CD20+, MuM1+, BCL6+, BCL2+).

У пациентки до начала терапии в марте 2011 года случился патологический перелом нижней трети правой плечевой кости со смещением костных отломков и нарушенной функцией верхней конечности (рис. 6). На базе НМИЦ онкологии в отделении онкогематологии были проведены 6 циклов полихимиотерапии по схеме R-CHOP, достигнута частичная ремиссия (сохранились участки деструкции в нижней трети плечевой кости), к сожалению функция руки не восстановилась. С целью консолидации в отделении лучевых методов лечения пациентке был проведен курс ДГТ 40 Грей на область опухолевого поражения. Нежелательных явлений во время терапии не отмечалось. Рентгенограмма правой плечевой кости, выполненная в июне 2011, показала консолидирующийся патологический перелом нижней трети правой плечевой кости с грубым угловым смещением на фоне костной структуры (рис. 7–8).

Костная мозоль была слабая, костные края отломков с признаками склерозирования. Заключение ортопеда — атрофический псевдоартроз (ложный сустав) эпиметафиза правой плечевой кости. У пациентки сохранялось нарушение функции верхней конечности, в связи с этим, для улучшения качества жизни, в ноябре 2013 года после подтверждения ремиссии заболевания



Рис.1. Пациентка Ш. Рентгенограмма правой плечевой кости до начала лечения.

пациентке было выполнены резекция нижней трети правой плечевой кости (рис. 9) и замещение дефекта эндопротезом локтевого сустава PROSPON (рис. 10–11).

Гистологический анализ удаленной кости: костный мозг представлен жировой тканью; между костными балками мелкие немногочисленные лимфоцитарные инфильтраты. Заживление про-

шло в стандартные сроки, функция правой верхней конечности восстановилась в полном объеме. В январе 2019 года после травмы (падение с высоты собственного тела с опорой на правую руку) пациентка вновь обратилась с жалобами на боли в правой руке. Рентгенография правого локтевого сустава в 2-х проекциях показала рентгенологические признаки нестабильности ножки эндопро-

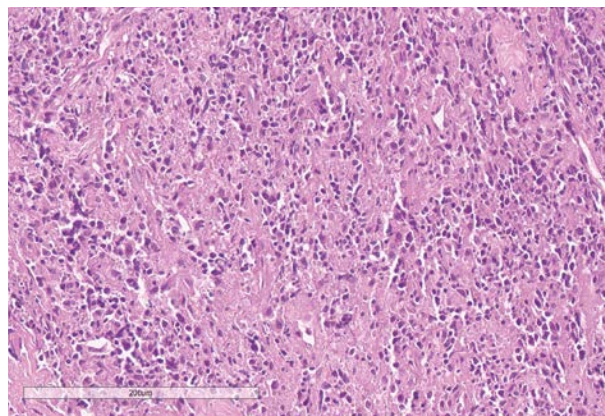


Рис. 2. Пациентка Ш. Гистопрепарат кости, гематоксилин ×200.

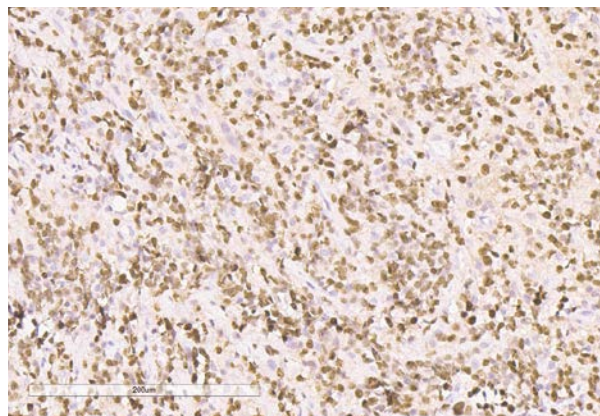


Рис. 3. Пациентка Ш. Гистопрепарат кости, экспрессия Ki67×200.

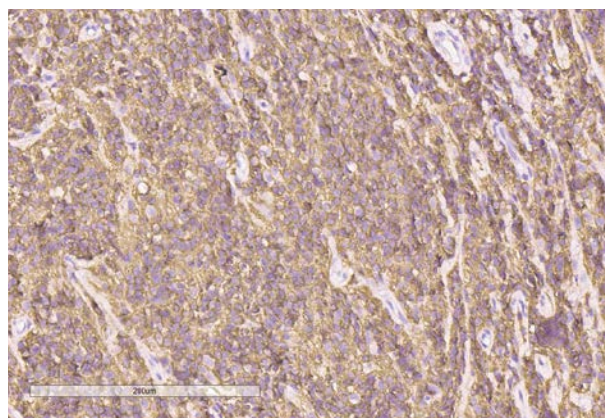


Рис. 4. Пациентка Ш. Гистопрепарат кости, экспрессия CD2×200.

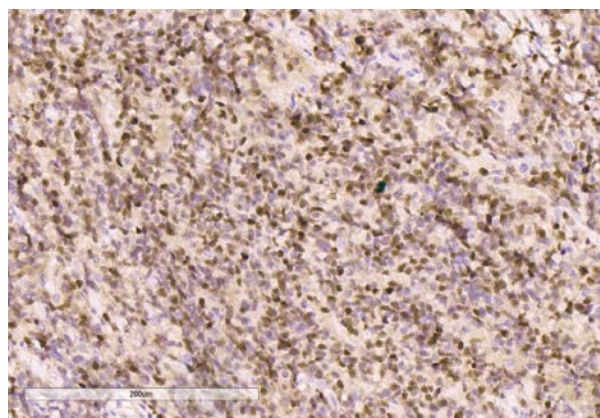


Рис. 5. Пациентка Ш. Гистопрепарат кости, экспрессия BCL6×200.



Рис. 6. Пациентка Ш. Рентгенограмма правой плечевой кости. Патологический перелом.



Рис. 7. Пациентка Ш. Рентгенограмма правой плечевой кости, после ПХТ.

теза в локтевой кости. Проведенное комплексное обследование подтвердило ремиссию заболевания. И в апреле 2019 года пациентке было выполнено успешное реэндопротезирование правого локтевого сустава. В настоящее время пациентка жива, функция конечности восстановлена полностью. Время общего наблюдения за пациенткой составляет 95 месяцев.



Рис. 8. Пациентка Ш. Рентгенограмма правой плечевой кости, после ПХТ.

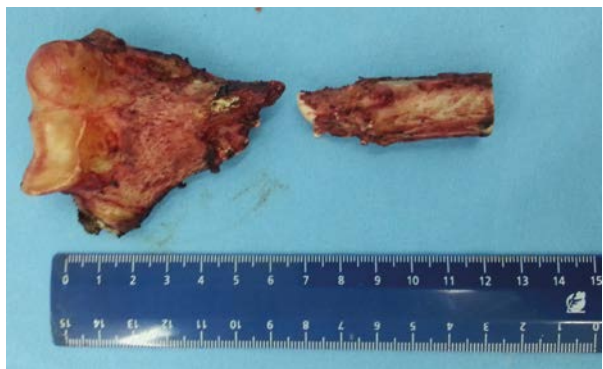


Рис. 9. Пациентка Ш. Удаленный макропрепарат правой плечевой кости.



Рис. 10. Пациентка Ш. Рентгенограмма правого локтевого сустава после эндопротезирования (боковая проекция).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изученные литературные данные и собственный клинический опыт подтверждают, что первичные лимфомы костей крайне редкая форма лимфопролиферативных заболеваний, многие исследования основаны на ретроспективном анализе клинического материала. Мы за десять лет наблюдали



Рис. 11. Пациентка Ш. Рентгенограмма правого локтевого сустава после эндопротезирования (прямая проекция).

всего 4 случая первичной лимфомы костей. Общие принципы диагностики этой формы лимфомы основаны на принципах обследования всех пациентов с онкогематологическими заболеваниями. В определении тактики лечения первичной костной лимфомы, несомненно, главенствующую роль играют распространенность процесса и иммуногистохимический вариант опухоли. Ряд исследователей проводили на начальных этапах резекцию кости и мягких тканей, вовлеченных в процесс, но столкнулись с проблемой быстрого рецидива. Можно согласиться с другими исследователями, что на данном этапе развития болезни хирургическая агрессия является излишней и вмешательство должно быть ограничено биопсией [2, 11].

Поскольку все лимфомы, и первичные лимфомы костей в том числе, все же высокочувствительные к химиотерапии новообразования, то первичную ремиссию можно достичь более чем у 80–95% пациентов. Многие исследователи в качестве базовой терапии используют СНОР-подобные режимы и достигают 5-летней бессобытийной выживаемости 40–95% пациентов в зависимости от распространенности исходного процесса. Такой выбор может быть основным в группах пациентов с локальным поражением кости, без факторов риска. Коллеги из ФГБУ ГНЦ Минздрава России широко применяют терапию продвинутых стадий лимфомы применяя интенсивную программу mNHL-BFM-90 и достигают 5-летней безрецидивной выживаемости 92% [5, 12, 13].

В нашем наблюдении у пациента с неблагоприятным подвидом ДВКЛ и большим распространением процесса отмечалось рефрактерное течение заболевания. Возможно у пациентов с исходно неблагоприятным прогнозом следует применять более агрессивную тактику полихимиотерапии. Пациенты с более благоприятными иммунотипами лимфом демонстрировали лучший ответ на

лечение и живы по настоящее время с хорошим качеством жизни. В нашей рутинной практике мы разделяем позицию исследователей, применяющих консолидирующую лучевую терапию у пациентов с первичной лимфомой костей [3, 5].

Среди пациентов, которых мы наблюдали, двое пациентов из-за имевшихся патологических переломов и нарушения функции соответствующей конечности значительно ухудшающее качество жизни были подвергнуты успешному эндопротезированию. Наш клинический опыт позволяет рекомендовать использование данного метода хирургического лечения у пациентов в ремиссии первичной костной лимфомы, как опции, восстанавливающей жизненные потребности пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при подозрении на лимфому костей пациент должен быть обследован с использованием всех доступных современных методов исследования для определения степени распространенности опухолевого процесса, включая ПЭТ-исследование. Обязательна биопсия опухоли с проведением иммуногистохимического исследования. Следует отметить, что локальное поражение костей чаще протекает относительно благоприятно. При нарушении функции конечности, неудовлетворительном качестве жизни и наличии клинических показаний в комплексе лечебных мероприятий, и наш опыт этому подтверждение, в период ремиссии заболевания применимы хирургические методы терапии, в частности эндопротезирование для восстановления качества жизни пациентов. Для пациентов с распространенными стадиями лимфомы костей основным методом терапии является полихимиотерапия с таргетными препаратами.

Участие авторов:

Лысенко И.Б. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование, написание текста.

Барашев А.А. – выполнение операций, подготовка иллюстраций, интерпретация данных, научное редактирование.

Лаптева Т.О. – интерпретация данных, подготовка иллюстраций, научное редактирование, техническое редактирование.

Николаева Н.В. – сбор данных, научное редактирование

Капуза Е.А. – сбор данных.

Шатохина О.Н. – сбор данных.

Пушкарева Т.Ф. – сбор данных.

Список литературы

1. Messina C, Ferreri AJM, Govi S, Bruno-Ventre M, Gracia Medina EA, Porter D, et al. Clinical features, management and prognosis of multifocal primary bone lymphoma: a retrospective study of the international extranodal lymphoma study group (the IELSG 14 study). *Br J Haematol*. 2014 Mar;164(6):834–840. <https://doi.org/10.1111/bjh.12714>
2. Zinzani PL, Carrillo G, Ascani S, Barbieri E, Tani M, Paulli M, et al. Primary bone lymphoma: experience with 52 patients. *Haematologica*. 2003 Mar;88(3):280–285.
3. Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. 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. *Ann Oncol*. 2007 Jan;18(1):129–135. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl329>
4. Jacobs AJ, Michels R, Stein J, Levin AS. Socioeconomic and demographic factors contributing to outcomes in patients with primary lymphoma of bone. *J Bone Oncol*. 2015 Mar;4(1):32–36. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2014.11.002>
5. Смолянинова А.К., Габеева Н.Г., Мамонов В.Е., Татарникова С.А., Горенкова Л.Г., Бадмаджапова Д.С. и др. Первичные лимфомы костей: долгосрочные результаты проспективного одноцентрового исследования. Клиническая онкогематология фундаментальные исследования и клиническая практика. 2019;12(3):247–262. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2019-12-3-247-262>
6. Martinez A, Ponzoni M, Agostinelli C, Hebeda KM, Matutes E, Peccatori J, et al. Primary bone marrow lymphoma: an uncommon extranodal presentation of aggressive non-hodgkin lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2012 Feb;36(2):296–304. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31823ea106>
7. Wang Y, Xie L, Tian R, Deng Y, Zhang W, Zou L, et al. PET/CT-based bone-marrow assessment shows potential in replacing routine bone-marrow biopsy in part of patients newly diagnosed with extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Oct;145(10):2529–2539. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02957-5>
8. Sugisawa N, Suzuki T, Hiroi N, Yamane T, Natori K, Kiguchi H, et al. Primary bone malignant lymphoma: radiographic and magnetic resonance images. *Intern Med*. 2006;45(9):665–666. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.45.1638>
9. Ильин И.В., Тлостанова М.С., Ходжибекова М.М., Костеников Н.А., Тютин Л.А., Виноградова Ю.Н. и др. Клиническая оценка значения позитронно-эмиссионной томографии всего тела с ¹⁸F-ФДГ при злокачественных лимфомах (обзор литературы). Клиническая онкогематология фундаментальные исследования и клиническая практика. 2010;3(2):130–137.
10. Новосёлова К.А., Владимирова Л.Ю., Лысенко И.Б., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л. и др. Морфофункциональная характеристика гемопозитической ткани больных лимфомами. Злокачественные опухоли. 2018;8(2):5–11. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-2-5-11>
11. Barbieri E, Cammelli S, Mauro F, Perini F, Cazzola A, Neri S, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the bone: treatment and analysis of prognostic factors for Stage I and Stage II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jul 1;59(3):760–764. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.11.020>
12. Govi S, Christie D, Mappa S, Marturano E, Bruno-Ventre M, Messina C, et al. The clinical features, management and prognosis of primary and secondary indolent lymphoma of the bone: a retrospective study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG #14 study). *Leuk Lymphoma*. 2014 Aug;55(8):1796–1799. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.853298>
13. Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, Yogendran G, Sukovic T, Wong BYL, et al. Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 20;24(30):4895–4900. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.9212>
14. Christie D, Dear K, Le T, Barton M, Wirth A, Porter D, et al. Limited chemotherapy and shrinking field radiotherapy for Osteolymphoma (primary bone lymphoma): results from the trans-Tasman Radiation Oncology Group 99.04 and Australasian Leukaemia and Lymphoma Group LY02 prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15;80(4):1164–1170. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.03.036>

Информация об авторах:

Лысенко Ирина Борисовна* – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>, SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669

Барашев Артем Андреевич – к.м.н., врач отделения опухолей мягких тканей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-6938>, SPIN: 4590-5745, AuthorID: 697517

Лаптева Татьяна Олеговна – врач-патологоанатом высшей категории патологоанатомическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6544-6113>, SPIN: 2771-3213, AuthorID: 849370

Николаева Надежда Владимировна – д.м.н., врач отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7224-3106>, SPIN: 4295-5920, AuthorID: 733869

Капуза Елена Анатольевна – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0761-2486>, SPIN: 4430-1151, AuthorID: 794666

Шатохина Ольга Николаевна – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5071-6993>, SPIN: 7073-4259, AuthorID: 734373

Пушкарева Татьяна Федоровна – врач-онколог клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8047-6830, AuthorID: 801681