

*О. Пономарьова  
О. Бондарук  
Н. Огороднікова  
В. Чешук  
В. Зайчук*

*Інститут експериментальної  
патології, онкології  
та радіобіології  
ім. Р.Є. Кавецького НАН України*

*Інститут онкології  
АМН України*

*Київська міська онкологічна  
лікарня*

*Національний  
медичний університет  
ім. О.О. Богомольця МОЗ  
України, Київ, Україна*

## ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ЛІМФОМИ З МЕТАСТАТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ КІСТОК

**Резюме.** *Ураження кісток при лімфогранулематозі та неходжкінських лімфомах, як правило, є проявом пізніх стадій процесу одночасно з масивним ураженням лімфатичних вузлів. Протягом кількох років ми спостерігаємо за 10 хворими (7 — на лімфогранулематоз та 3 — на неходжкінські лімфоми) з первинними кістковими вогнищами та за 15 хворими із рецидивами захворювання, які проявлялися дисемінованим ураженням лімфатичних вузлів і кісток. У всіх хворих відзначали позитивну відповідь на комбіновану терапію із застосуванням клодронату. У статті також розглядають питання діагностики та лікування таких хворих, необхідність диференційної діагностики з первинними пухлинами кісток.*

### Ключові слова:

*лімфогранулематоз,  
неходжкінські лімфоми, первинне  
та вторинне ураження кісток,  
хіміотерапія, клодронат.*

Клінічні прояви кісткового ураження (КУ) протягом перебігу лімфогранулематозу (ЛГМ) та неходжкінських лімфом (НХЛ) виявляють досить рідко [3], зокрема при радіологічних дослідженнях — приблизно у 5–20% хворих [2, 3, 7, 11, 12, 14]. Несприятливий прогноз [3, 7] пов'язаний як з поширеністю процесу, так і його високою агресивністю, оскільки КУ, як правило, асоціюється з більш несприятливими гістологічними підтипами [7].

Взагалі, питання про наявність або відсутність первинного КУ при лімфомах залишається відкритим. Більшість дослідників вважають, що КУ виникає лише як наслідок контактного (з сусідніх вогнищ) поширення, або гематогенного метастазування, які звичайно є проявами пізньої маніфестації [3, 11, 12]. У той же час у літературі існує невелика кількість повідомлень про первинні КУ без ураження лімфатичних вузлів. Це значною мірою пов'язано з труднощами діагностики такого процесу — як правило помилково діагностують остеомієліт, і лише імуногістохімічне дослідження дозволяє встановити правильний діагноз [1, 4, 8]. На думку дослідників, такі випадки принципово відрізняються від генералізованого ЛГМ із дифузним ураженням кісткового мозку та метастатичного ураження скелета при солідних пухлинах. Такі хворі мають кращий прогноз і потребують специфічного лікування [4]. Аналогічної думки дотримуються дослідники клініки Mayo [8].

Остеосцинтиграфія демонструє чутливість і точність біля 95% при виявленні КУ, однак вона не на-

лежить до рутинних методів дослідження, тому у більшості випадків кісткові вогнища при ЛГМ виявляють уперше при проведенні рентгенографії або комп'ютерної томографії (КТ) [12]. Рентгенологічна картина КУ є неспецифічною [3], солітарні вогнища зустрічаються у 33% випадків, множинні — у 66% [2, 11]. Краї ураження зазвичай широкі, нечіткі, але можуть бути зі склеротичною каймою. Періостальна реакція може бути у вигляді пластинок або «сонячних променів», а також поєднуватися з деструкцією кістки. Кісткові вогнища переважно мають лігичний характер із розмитими контурами, рідше бувають склеротичними або змішаними. Патологічні переломи рідко відзначають при першому виявленні, але вони можуть виникати у подальшому; зокрема P. Gaudin [3] повідомляє про декілька випадків переломів стегна та ребер. Часто відзначають інвазію оточуючих КУ м'яких тканин [2]. КТ та МРТ дозволяють визначити зміни кісткової структури та оцінити ступінь пухлинної інвазії, а також у ранніх стадіях ураження виявити залучення до пухлинного процесу кісткового мозку [3, 13].

Найчастіше відзначають локалізацію вогнищ у поперековому відділі хребта, дещо рідше — у кістках таза та ребрах, виявляють також ураження стегневих кісток та грудини. Вкрай рідко виявляють ураження кінцівок та шийного відділу хребта [3, 9, 11, 12]. Описані випадки маніфестації ЛГМ клінічними проявами компресії спинного мозку [15]. На думку K. Sandrasegaran та співавторів [12] локальне поширення з поряд розташованих лімфатичних вузлів не

змінює стадію процесу. На ранніх стадіях захворювання вогнища у кістках виявляють рідко, у таких випадках найчастіше уражується грудина, внаслідок її поверхневого розташування та сусідства з грудним лімфатичним протоком [3]. Вогнище в грудині звичайно є солітарним, воно може виникати у різні періоди часу [3, 8]. На відміну від інших скелетних вогнищ, ураження грудини часто асоційоване з підтипом ЛГМ, для якого характерний сприятливий прогноз (наприклад нодулярний склероз) [7, 8]. Пухлина у таких випадках зазвичай має округлу або овальну форму та різні розміри [3, 13].

Як вже було вказано, вогнища у хребцях частіше відзначають у поперековому, рідше — у грудному відділах хребта, вкрай рідко — у шийному. Переважають остеолітичні вогнища, але можна виявити мозаїчність картини (лізис із плямами склерозу) або «слонячий хребець», також можуть виявляти змішані літичні та бластичні вогнища [2, 11]. Досить часто виявляють компресійні переломи хребців [3] та наявність паравертебральних пухлинних мас [2]. Дефект переднього краю хребця у вигляді «виямки» часто є результатом ерозії за рахунок інвазії процесу з лімфатичних вузлів [11].

Переважає більшість публікацій присвячена особливостям діагностики КУ при злоякісних лімфомах, особливостям лікування присвячені лише поодинокі повідомлення про окремі клінічні випадки (*case report*). Незважаючи на те, що основною скаргою таких хворих на момент встановлення діагнозу є біль [8], а у кістках, як вже зазначали, літичні вогнища, ми знайшли в літературі лише декілька повідомлень про успішне застосування бісфосфонатів при лікуванні хворих на ЛГМ та НХЛ з наявністю КУ [10]. Між тим препарати цієї групи вже входять до схем стандартного лікування КУ у пацієнтів з множинною мієломою [5, 6].

Метою нашого дослідження є вивчення ефективності системної хіміотерапії (ХТ) у комбінації з бісфосфонатами при лікуванні хворих на лімфопроліферативні захворювання з КУ.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено із залученням 25 хворих на злоякісні лімфоми: 17 — з хворобою Ходжкіна та 8 — з НХЛ.

КУ діагностували за допомогою остеосцинтиграфії з  $^{99}\text{Tc}$ -пірофосфатом та доповнювали рентгенологічним обстеженням ділянок гіперфіксації РФП. Контрольне обстеження проводили після 3-го курсу ХТ, по завершенні хіміотерапевтичного лікування та кожні 3 міс протягом першого року спостереження, у подальшому — кожні 6 міс.

Хворих на НХЛ розподілили за клітинною формою НХЛ наступним чином: 2 — В-клітинна дифузна крупноклітинна лімфома, 5 — В-клітинна хронічна лімфома з малих лімфоцитів, 1 — лімфома з клітин центру фолікула. 3 хворих отримували первинне, 5 — протирецидивне лікування. У всіх первинних

хворих стадію захворювання визначали як IV, міжнародний прогностичний індекс — як високий або проміжний високий (3–4 бали); крім ураження периферичних лімфатичних вузлів визначали лейкоемізацію кісткового мозку і специфічне КУ. У хворих з рецидивами первинно встановлена II (у 3 випадках) та IV (у 2 випадках) стадія; на момент проведення дослідження визначали пізні дисеміновані форми рецидивів із ураженням тільки кісток — у 3, кісток та вісцеральних лімфатичних вузлів — у 1, кісток та легень — у 1 випадку. КУ супроводжувалось больовим синдромом, обмеженням рухливості суглобів у всіх хворих. У жодному випадку не відзначали гіперкальціємію, парапарез та загрозу патологічного перелому (за даними рентгенографії). Лікування планували як паліативне, яке, враховуючи поширення первинного процесу або рецидиву, включало циклову поліхіміотерапію за схемою СНОР (у всіх випадках — 6 курсів) у поєднанні з бісфосфонатом — клодронатом. Останній призначали за наступними схемами: у 4 хворих із стійким больовим синдромом внутрішньовенні інфузії по 300 мг препарату 5 днів щомісяця, кількість курсів від 6 до 12; у 4 випадках лікування починали із циклу внутрішньовенних інфузій по 300 мг препарату 5 днів, після чого хворі переходили до перорального прийому клодронату по 1600 мг/добу протягом не менше ніж 6 міс. Інфузії клодронату проводили на фоні внутрішньом'язових ін'єкцій 8 мг дексаметазону протягом 5 днів.

Хворі на ЛГМ отримували у 9 випадках первинне та у 8 — протирецидивне лікування. Первинні хворі отримували паліативне лікування з приводу IV стадії ЛГМ; у 4 пацієнтів під час первинного обстеження виявлено наявність В-симптомів. У всіх хворих виявлено більше 3 груп уражених лімфатичних вузлів та кісток, у 2 — масивне ураження селезінки, у 1 — легень. У всіх хворих у периферичній крові виявлений лейкоцитоз та збільшення числа паличкоядерних форм нейтрофілів, у 4 — за результатами біохімічного аналізу крові виявлене підвищення рівню лактатдегідрогенази та у 5 — лужної фосфатази. У 1 хворого виявлений нижній парапарез із порушенням функції тазових органів, пов'язаний з компресією кісткового мозку внаслідок патологічного перелому Th10 (підтверджено МРТ). У 1 хворого рентгенологічно виявлена загроза патологічного перелому L1-2. Больовий синдром виявлений у 6 хворих, у 1 випадку КУ скарг не викликало. У хворих з рецидивами первинно встановлено ІІБ стадію — у 5, ІІА — у 1, ІІБ — у 1, ІІА — у 1 випадку. Всі хворі з пізніми дисемінованими формами рецидивів мали специфічне КУ, крім якого виявлені: у 5 пацієнтів — збільшення периферичних та/або вісцеральних лімфатичних вузлів, у 1 — медіастинальних легеневих та лімфатичних вузлів. У 7 хворих відзначено больовий синдром різного ступеню важкості, у 1 був виявлений нижній парапарез без порушення функції тазових органів, пов'язаний з компресією кісткового мозку внаслідок патологічного перелому Th11

(підтверджено МРТ). У 2 хворих виявлено загрозу патологічного перелому хребців (у одному випадку Th11-12 та L1, у другому — Th11 та L2). І в цій підгрупі лікування планували як паліативне. Враховуючи розповсюдження первинного процесу або рецидиву, застосовували циклову поліхіміотерапію за схемами ABVD-MOPP, ABVD-COPP, Stanford V (у всіх випадках — 4–8 курсів) у поєднанні з бісфосфонатом — клодронатом. Клодронат призначали за наступними схемами: у 9 хворих із стійким больовим синдромом внутрішньовенні інфузії по 300 мг препарату 5 днів щомісяця, кількість курсів від 6 до 12, у подальшому 5 хворих почали тривалий пероральний прийом клодронату по 1600 мг/добу; у 8 хворих лікування починали із циклу внутрішньовенних інфузій по 300 мг препарату 5 днів, після чого хворі переходили до перорального прийому клодронату по 1600 мг/добу протягом не менше ніж 6 міс (до 2 років). Інфузії клодронату проводили на фоні внутрішньом'язових ін'єкцій 8 мг дексаметазону протягом 5 днів. У випадках наявності або загрози патологічного перелому зона деструкції підлягала променевої терапії у режимі стандартного фракціонування (СВД 30–32 Гр).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх хворих було досягнуто стабілізації процесу у кістках та зменшення або ліквідацію больового синдрому. За результатами рентгенологічного спостереження протягом першого року виявляли ознаки стабілізації процесу. При подальшому обстеженні у 15 випадках виявлені ознаки репаративних змін у кістках; спостерігали зниження рівня накопичення РФП у патологічних вогнищах.

У 10 хворих, яким з різних причин припинили лікування клодронатом, рентгенологічна та скінтиграфічна картина залишалась стабільною протягом 4–8 міс, після чого виявляли ознаки прогресування хвороби: з'являлись нові вогнища, підвищувався рівень накопичення РФП у існуючих. У 3 випадках було розпочато повторний курс клодронату.

Больовий синдром у 12 хворих під час 1-го курсу інфузій клодронату спочатку загострювався, але вже після 3–5-го введення хворі відзначали поступове полегшення. У 11 хворих інтенсивність больового синдрому зменшувалась повільніше, тому вони отримували декілька внутрішньовенних циклів лікування клодронатом, однак і у цій частині випадків виявляли поступове зменшення болю та покращання якості життя.

2 пацієнта з патологічними переломами та нижнім парапарезом також значно покращили якість життя: у 1 із пацієнтів усунули больовий синдром, неврологічні ознаки стабілізувалися та підвищився рівень фізичної активності (за шкалою ECOG оцінка загального стану змінилась із 4 до 3 балів); інший повністю відновив фізичну активність та працездатність.

У зв'язку з прогресуванням вісцеральних вогнищ ураження лікувальну тактику щодо 4 пацієнтів було змінено. Спостереження за 21 хворим триває.

У якості ілюстрації до матеріалу, що стосується ефективності застосування бісфосфонатів у лікуванні злоякісних лімфом, наводимо опис клінічного випадку.

Хворий Н.Б.Ф. хворіє на ЛГМ з 2002 р. Первинно встановлено ІVB стадію захворювання за рахунок ураження усіх груп периферичних і вісцеральних лімфатичних вузлів, солітарного ураження лівої легені та наявності В-симптомів. Проведено ексцизійну біопсію пахового лімфатичного вузла 04.04.2002 р. та виявлено ретикулярний варіант ЛГМ. У 2002 р. після встановлення діагнозу проведено 4 курси поліхіміотерапії за схемою COPP та телеγ-терапія на ділянки залишкових пухлинних мас у СВД 30–35 Гр. Через 3 міс після завершення опромінення виявлено прогресування захворювання за рахунок дисемінації процесу з ураженням обох легень та множинного літичного КУ, у тому числі L2, що ускладнилося патологічним компресійним переломом вказаного хребця та нижнім парапарезом (підтверджено остеосцинтиграфією та КТ). Розпочато поліхіміотерапію за схемою ABVD із заміною доксорубіцину на ідарубіцин, що призвело до розвитку панцитопенії. На перебіг основного захворювання нашарувався токсичний полісерозит та септичний стан, що розвинувся внаслідок післяцитостатичного синдрому фебрильної нейтропенії. На цьому етапі загальний стан хворого був визначений як вкрай важкий, за шкалою ECOG — 4 бали. За життєвими показаннями розпочато антибіотикотерапію препаратами широкого спектра дії, терапію гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (філграстим). Видалено плевральний ексудат та асцитичну рідину, у яких не виявлено ознаки ані пухлинного процесу, ані запалення. На фоні симптоматичного лікування, що тривало 5 тижнів, констатовано прогресування основного захворювання: збільшилися пахові та здухвинні лімфатичні вузли, збільшилася кількість та інтенсивність вогнищ специфічного ураження у обох легенях, підсилились явища нижнього парапарезу. Після стабілізації показників периферичної крові за життєвими показаннями паралельно з антибіотикотерапією розпочато паліативне протипухлинне лікування ломустіном (100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз на 42 дні) у поєднанні з клодронатом (внутрішньовенно 300 мг/добу з 1-го по 5-й день, подальший тривалий прийом препарату per os). Через 3 міс констатовано поліпшення загального стану та поновлення функції нижніх кінцівок з подальшою позитивною динамікою. Контрольне обстеження (остеосцинтиграфія та КТ) через 3 міс констатувало стабілізацію процесу в легенях та кістках, через 6 міс — позитивну динаміку; через 1 рік за даними КТ у легенях виявлено фіброзні зміни, у кістках — ознаки репаративних процесів у локусах літичного ураження. Накопичення РФП у патологічних кісткових вог-

нищах поступово зменшується. Прийом ломустіну тривав до отримання максимально припустимої сумарної кумулятивної дози 1100 мг/м<sup>2</sup> (протягом 18 міс), після чого цитотоксичну терапію було припинено. Прийом клодронату триває 28 міс. Пацієнт перебуває під постійним наглядом; стан за шкалою ECOG у теперішній час оцінюється у 1 бал, фізичну активність та працездатність практично повністю відновлено.

Таким чином у лікувальну програму хворих на злоякісні лімфоми з літичним КУ доцільно вводити препарати групи бісфосфонатів з метою покращання якості життя та безпосередніх результатів лікування. Оцінка віддалених результатів триває.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Chan KW, Rosen G, Miller DR, Tan CT. Hodgkin's diseases in adolescents presenting as a primary bone lesion. A report of four cases and review of literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982; **4**: 11–7.
2. Edeiken-Monroe B, Edeiken J, Kim EE. Radiologic concepts of lymphoma of bone. *Radiol Clin North Am* 1990; **28**: 841–64.
3. Gaudin P, Juvn R, Rozand Y. Skeletal involvement as the initial disease manifestation in Hodgkin's disease: a review of 6 cases. *J Rheumatol* 1992; **19**: 146–52.
4. Gebert C, Hardes J, Ahrens H, et al. Primary multifocal osseous Hodgkin disease: a case report and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; **131**: 163–8.
5. Guidelines Committee of the UK Myeloma Forum on behalf of the UK Myeloma Forum. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines: Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; **115**: 522–40.
6. McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA, et al. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; **113**: 1035–43.
7. Miano C, Donfrancesco A, Bonaldi U, et al. Nodular sclerosing type of Hodgkin's disease: report of a case with unusual sternal localization at onset. *Haematologica* 1990; **75**: 95–6.
8. Ostrowski ML, Inwards CY, Strickler JG, et al. Osseous Hodgkin disease. *Cancer* 1999; **85**: 1166–78.
9. Piccinini L, Mauri C, Barbieri F, Luppi G. With regard to a case of Hodgkin's disease with sternal involvement at onset. *Haematologica* 1991; **76**: 78–82.
10. Pistevou-Gombaki K, Eleftheriadis N, et al. Palliative treatment of painful bone metastases from non-Hodgkin lymphoma with disodium pamidronate. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; **21**: 429–32.

11. Resnick D, Haghghi P. Myeloproliferative disorders. In: Resnick D, eds. Bone and joint imaging. Philadelphia, Pa: Saunders, 1989: 703–14.

12. Sandrasegaran K, Robinson PJ, Selby P. Staging of lymphoma in adults. *Clin Radiol* 1994; **49**: 149–61.

13. Stark P, Jaramillo D. CT of the sternum. *Am J Roentgenol* 1986; **147**: 72–7.

14. Sullivan WT, Solonick DM. Nodular sclerosing Hodgkin disease involving sternum and chest wall: case report 414. *Skeletal Radiol* 1987; **16**: 166–9.

15. Toprak A, Kodalli N, Alpdogan TB, et al. Stage IV Hodgkin's disease presenting with spinal epidural involvement and cauda equina compression as the initial manifestation: case report. *Spinal Cord* 1997; **35**: 704–7.

## DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMAS AND BONE METASTASIS

O. Ponomareva, O. Bondarouk, N. Ogorodnikova, V. Cheshuk, V. Zajchuk

**Summary.** *Bone involvement lymphogranulomatosis and non-Hodgkin's lymphomas usually occurs in late course of the illness, together with extensive nodal involvement. In the past several years, we have seen 10 patients (7 with lymphogranulomatosis and 3 with non-Hodgkin's lymphoma), who represented primary disease with primary bone lesions. 15 patients had relapse of disease with disseminated lymphoid and bone involvement. Patients with bone lesions had positive responses to combined-modality therapy including clodronate. The patient characteristics are discussed and the diagnostic difficulties are emphasized. Lymphomas should be considered in the differential diagnosis of primary osseous malignancies.*

**Key Words:** lymphogranulomatosis, non-Hodgkin's lymphoma, primary and secondary bone lesions, chemotherapy, clodronate.

### Адреса для листування:

Пономарьова О.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: pola@istc.kiev.ua