

## KLINIKINIS ATVEJIS

### Pirminė kaulų ne Hodgkino limfoma

Vytautas Toliušis, Algimantas Pamerneckas, Algimantas Petrulis, Gintaras Tamulaitis,  
Giedrius Pilipavičius, Andrėjus Pijadin

*Kauno medicinos universiteto klinikų Ortopedijos ir traumatologijos klinika*

**Raktažodžiai:** limfosarkoma, retikulosarkoma, gigantofolikulinė limfoblastoma, hematosarkoma, ne Hodgkino limfoma, pirminė kaulų limfoma, patologinis kaulo lūžis.

**Santrauka.** Limfomos yra priskiriamos hemoblastozėms – navikams, susiformavusiems iš limfinio ir mielopoezinio audinio. Morfologinį substratą sudaro skirtingų evoliucijos etapų limfinės ląstelės. Kaulų navikinių susirgimų grupėje pirminė kaulų limfoma sudaro apie 2 proc. ir apie 5 proc. visų ekstralimfmazginių limfomų. Vyrų kaulų limfoma serga dažniau. Vyrų ir moterų sergamumo santykis 1,8:1. Dažniausiai pažeidžiami ilgieji kaulai.

Chirurginio gydymo tikslas – biopsijos paėmimas ir gresiančio arba įvykusio pataloginio lūžio stabili fiksacija. Kaip ir kitų kaulų navikinių ligų atvejais, esant sisteminiam išplitimui siekiama, kad nereikėtų pakartotinės operacijos. Aprašomas klinikinis atvejis. Gydytas 40 metų vyras, kuriam rentgenologiškai diagnozuotas kairiojo šlaunikaulio lūžis, be to, imunohistocheminio tyrimo metu patvirtinta didžiųjų B ląstelių limfoma. Ligoniui atlikta osteosintezė intrameduline vinimi su skersiniu užrakinimu. Nors buvo matomas apie 10 centimetrų dydžio kaulinio audinio defektas, tarpfragmentinio endoprotezo arba osteosintezės intrameduline vinimi su polimerine plastika netaikėme. Tokį pasirinkimą lėmė rentgenologiškai matomi pažeisto kaulo regeneracijos požymiai pagal išilginę kairiojo šlaunikaulio ašį. Ikioperaciniu laikotarpiu spindulinis gydymas neskirtas, siekiant išvengti rentgeno spindulių poveikio pažeisto kaulo regeneraciniams procesams. Skirta sisteminė chemoterapija (aštuoni kursai) pagal CHOP programą. Po 12 gydymo mėnesių, tiriant rentgenologiškai, buvo matomas kaulinio audinio defekto užsipildymas.

#### Ivadas

Limfomos yra priskiriamos hemoblastozėms – navikams, susiformavusiems iš limfinio ir mielopoezinio audinio. Morfologinį substratą sudaro skirtingų evoliucijos etapų limfinės ląstelės (65 proc. iš B arba 30–40 proc. iš T ląstelių) (1). Visos limfomos suskirstytos į dvi dideles morfologines grupes: Hodgkino ligą ir ne Hodgkino limfomas (2).

Pirminė kaulų limfoma yra reta liga, kurią pirmą kartą diagnozavo Ch. Oberlingas 1928 metais, o J. W. Parkeris ir H. Jacksonas 1939 metais aprašė kaip retikulosarkomą. Nuo tada ši liga, kuri būdavo painiojama su Ewingo sarkoma, išskirta kaip atskiras nozologinis vienetas (3). Lietuvoje kasmet diagnozuojama apie 400 piktybinių limfomų. Tarp jų įvairių ne Hodgkino limfomų diagnozuojama apie 75 proc. atvejų (2). Kaulų navikinių ligų grupėje pirminė kaulų limfoma sudaro apie 2 proc. ir apie 5 proc. visų ekstralimfmazginių limfomų (4, 5). Vyrų kaulų limfoma serga daž-

niau. Vyrų ir moterų sergamumo santykis 1,8:1. Dažniausiai pažeidžiami ilgieji kaulai.

Iki šiol diskutuojama, ką priskirti pirminei kaulų limfomai (6–11). Vieni autoriai mano, kad pirminė kaulų limfoma yra limfoidinė kaulo infiltracija su (be) kaulo žievinio sluoksnio destrukcija ir supančių minkštųjų audinių įtraukimu į procesą, kai nėra regioninių limfmazgių ir vidaus organų navikinio pažeidimo (7, 10). Kitų autorių nuomone, regioninių limfmazgių įtraukimas į procesą galimas, jeigu jis atsiranda praėjus šešiams mėnesiams po pirminio židinio diagnozavimo (11, 12). Tokia nuomonių įvairovė sunkina literatūros apžvalgą bei duomenų analizę siekiant palyginti prognostinius veiksnius bei ligos baigtis.

#### Klinikinis atvejis

Aktyviai sportuojantis 40 metų vyras kreipėsi į šeimos gydytoją dėl varginančių savaime atsiradusių kairiojo kelio sąnario srities skausmų. Atlikus kairiojo

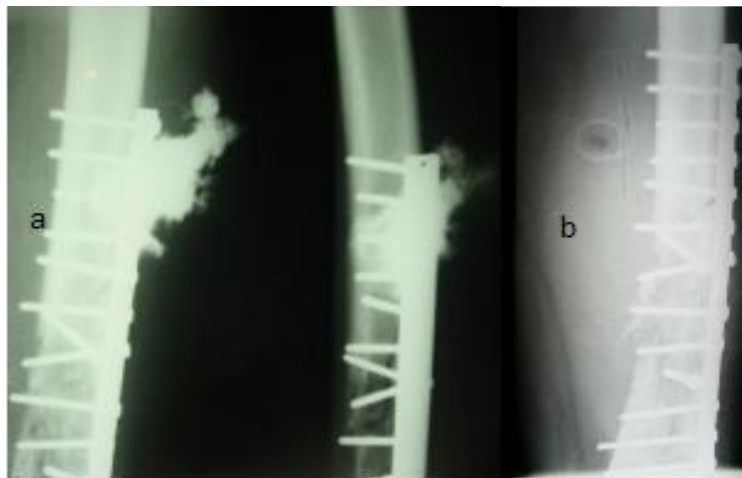


**1 pav. Kairiojo šlaunikaulio apatinis trečdalis**

a – rentgenograma padaryta prieš įvykstant patologiniam šlaunikaulio lūžiui; b – šlaunikaulio distalinio galo skeveldrinis lūžis po neadekvačios traumos; c – rentgenologinis vaizdas po atliktos kortikalinės osteosintezės plokšte ir sraigtais.

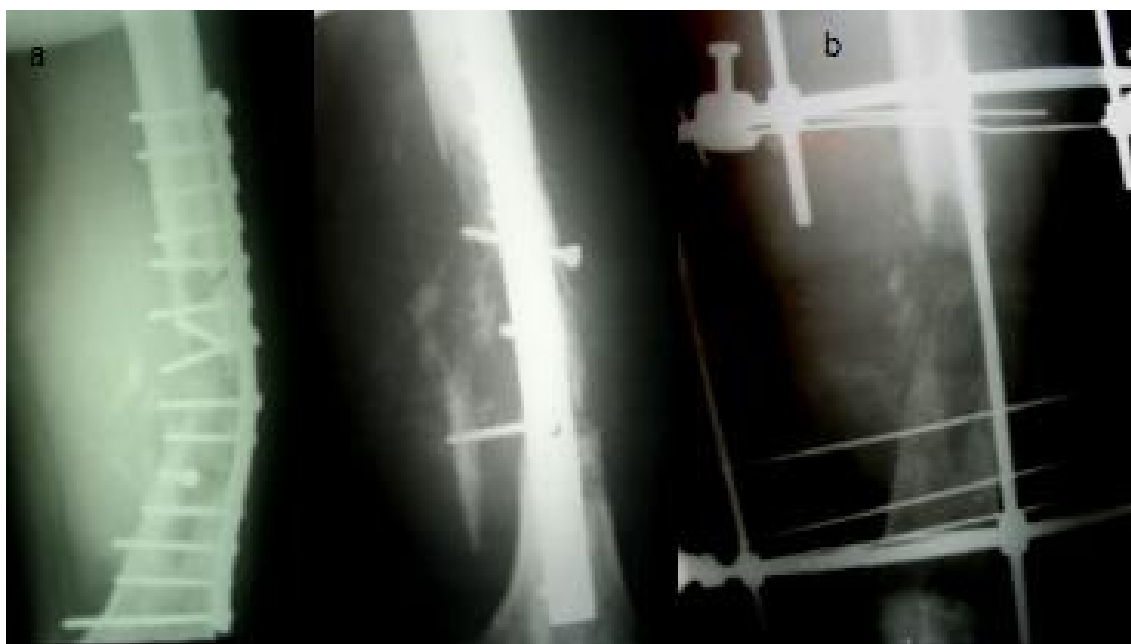
šlaunikaulio distalinio galo rentgenologinį tyrimą (1a pav.) ir neradus pataloginių pokyčių kaulinėje struktūroje, būklė buvo įvertinta kaip raiščių patempimas. Skirtas konservatyvus gydymas nespecifiniais priešuždegiminiais preparatais, heparininiais tepalais. Po dviejų savaičių, nepatogiai pastatęs kairiąją koją, minėtas pacientas pargriuvo ant laiptų. Traumos metu pajuto stiprų skausmą kairiojo kelio sąnario srityje, taip pat pastebėjo kairės kojos deformaciją apatiniame šlaunikaulio trečdalyje. Pacientas kreipėsi į specializuotą gydymo įstaigą, kur atliktas traumotos kojos rentgenologinis tyrimas. Diagnozuotas kairiojo šlaunikaulio apatinio galo skeveldrinis lūžis (1b pav.). Iki-operaciniu laikotarpiu kraujo tyrimai buvo be pakeitimų (eritroc.  $4,6 \times 10^{12}/l$ , Hb 110 g/l, tromboc.  $557 \times 10^9/l$ , leukocit.  $7,8 \times 10^9/l$ , Ne 74 proc., Ly 17 proc., Mo 4,8 proc., Eo 1,4 proc., SPA 77 proc., ADTS 30 s., bendrasis baltymas 68,6 g/l, C reaktyvusis baltymas 20,7 g/l), periferiniai limfmazgiai nepadidėjo. Įdėta osteosintezė plokšte ir sraigtais (1c pav.). Operacinis pjūvis sugijo pirminiu būdu. Po trijų savaičių išryškėjo skausminis sindromas, kairė šlaunis sutino, ligonis pradėjo karščiuoti, operacinio pjūvio srityje atsirado odos paraudimas. Įtarus infekcinės kilmės komplikaciją, ligonis hospitalizuotas, odos paraudimo zonoje, vietinės anestezijos sąlygomis, atlikta incizija, profilaktiškai skirta antibiotikų. Operacijos metu išsiskyrė apie 10 ml se-

rohemoraginio turinio. Ligonio būklei negerėjant, revizuota operacinė žaizda: evakuota hematoma, taikytas drenažas. Pjūvio atlikimo vietoje susiformavo fistulė. Įtarus osteomielitą, paimta sekreto bakteriologiniam ištyrimui, atliktos fistulogramos. Jose kontrastinė medžiaga siekė metalines konstrukcijas, pastebėta kaulinio audinio destrukcija po plokšte (2 a, b pav.). Kadangi bakteriologinio tyrimo metu bakterijos neišaugo, kaulinė destrukcija vertinta kaip osteoporozės pasekmė, ligoniui leista minti operuotąją koją. Didinant operuotos kojos funkcinį apkrovimą, pradėjo ryškėti kairiojo šlaunikaulio deformacija, pasireiškė skausminis sindromas. Dėl šios priežasties pacientas pakartotinai kreipėsi į gydymo įstaigą. Atlikus kontrolines rentgenogramas, pastebėta metalinių konstrukcijų deformacija bei progresuojanti kairiojo šlaunikaulio destrukcija, apimanti visą lūžio zoną (3a pav.). Pacientas pakartotinai hospitalizuotas diagnozei patikslinti. Atlikta pakartotinė operacija, pašalintos metalinės konstrukcijos, paimta biopsija, lūžgaliai fiksuoti žiediniu išorinės fiksacijos aparatu (3b pav.). Operacijos metu pradėjo kraujuoti per operacinį pjūvį, rasta kaulą supančių minkštųjų audinių pakitimų (gausiai išvešėję trapūs, pilkšvos spalvos), todėl įtarta navikinė kaulo destrukcija. Įtarimą patvirtino viršutinės pilvo aukšto echoskopijos metu rasti dariniai kepenyse, blužnyje, kairiajame antinksnyje. Ligonis konsultuotas onkologo ir, įtarus osteosarkomą, perkeltas į Kauno medicinos universiteto kliniką Miš-



**2 pav. Kairiojo šlaunikaulio apatinis trečdalis**

a – atliktoje fistulogramoje matyti, kad kontrastinė medžiaga pasiekia metalines konstrukcijas bei ryškėja kaulo destrukcija lūžio zonoje po plokšte; b – keturios savaitės po fistulografijos atlikimo. Rentgenogramoje matoma ryškėjanti destrukcija.



**3 pav. Ryškėjanti kaulinio audinio destrukcija**

a – didinant funkcinę operuotos kojos apkrovą, atsirado metalinių konstrukcijų deformacija, kaulinio audinio destrukcija; b – pašalintos metalinės konstrukcijos, negyvybingas kaulas, lūžgaliai fiksuoti Ilizarovo žiediniu išorinės fiksacijos aparatu.

rių traumų skyrių diagnozei patikslinti ir tolesniam gydymui. Atlikta krūtinės ląstos ir pilvo organų kompiuterinė tomografija. Tyrimo metu rasta darinių kepenų dešinėje skiltyje (8×9×7 cm), blužnies viršutinėje medialinėje dalyje (8×10 cm), kairiajame antinkstyje (4×6×4 cm). Pakartotinai atlikta biopsija. Biopsinės medžiagos imunohistocheminio tyrimo duomenys: CD 3 (–), CD 20 (+), CK 116 (–), EMA (–), S 100 (–), SINAPT (–). Tyrimo išvada – B ląstelių limfoma.

Kaulų scintigrafijos su Tc 99 išplitimo į kitus kaulus nepastebėta.

Ruošiantis pažeistos kojos rekonstrukcinei operacijai, išmontuotas išorinės fiksacijos aparatas, lūžgaliai fiksuoti skeletiniu tempimu per kairiojo blauzdikaulio šiuurkštumą, pritaikant 8 kilogramų svarmenį (4a pav.). Operacinių žaizdų gydymo laikotarpiu pradėta taikyti chemoterapija pagal CHOP programą. Po pirmojo chemoterapijos kurso atlikta kairiojo šlaunikaulio osteo-



**4 pav. Išorinės kaulo fiksacijos pakeitimas vidine fiksacija**

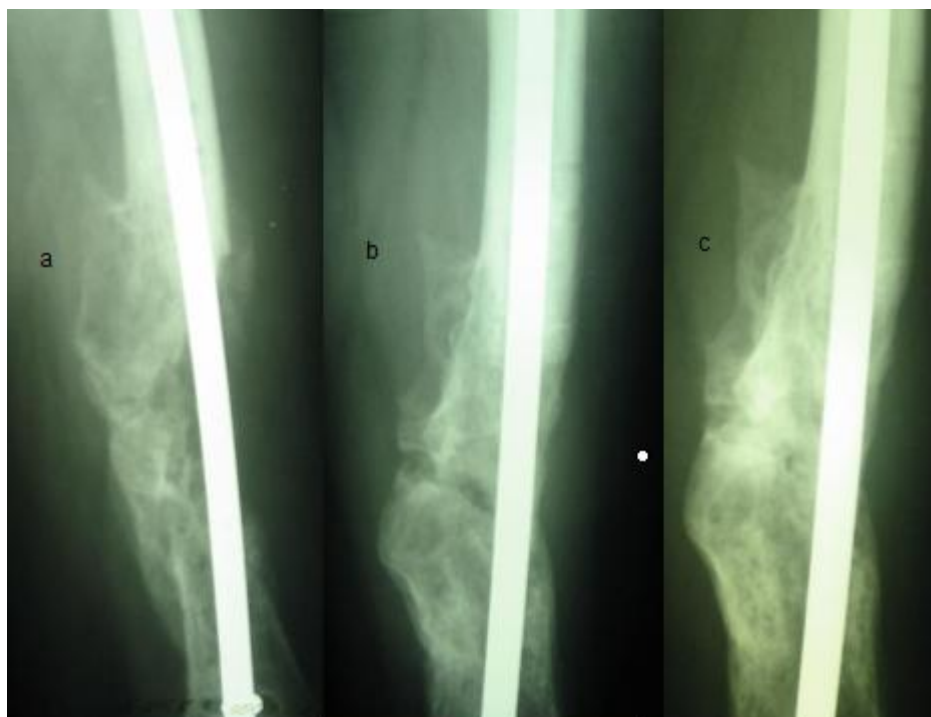
a – Ilizarovo IFA pakeistas skeletiniu tempimu per blauzdkaulio šiuurkštumą; rentgenogramoje matyti regeneruojantis kaulas; b – atlikta osteosintezė intrameduline užrakinama vinimi.

sintezė intrameduline vinimi su skersiniu užrakinimu (4b pav.). Pooperacinis laikotarpis sklandus, operacinė žaizda sugijo pirminiu būdu. Ligonii iš viso buvo skirti aštuoni chemoterapijos kursai, po kurių, pakartojus pilvo organų kompiuterinę tomografiją, konstatuota teigiama dinamika. Kontrolinėse rentgenogramose, atliktose praėjus trims, šešiams ir dvylikai mėnesių po paskutinio chirurginio gydymo, pastebėtas besiformuojantis masyvus kaulinis rumbas užpildantis buvusį kaulinio audinio defektą (5 pav.). Po šešių mėnesių pacientui rekomenduota dalinė, o po devynių mėnesių normali operuotos kojos funkcinė apkrova.

### Diskusija

Kitos hematologijos onkologijos sritys, kur vyrautų tokia didelė terminologinė ir konceptualinė painiava, nėra (1). Kadangi sukuriami nauji vis tikslesni diagnostikos metodai, tai pripažįstami vis nauji histologiniai ne Hodgkino limfomų tipai ir potipiai (2). Todėl iki šiol nėra visuotinai priimtų nuomonės dėl klinikinės stadijos nustatymo kriterijų, didelė nuomonių įvairovė, vertinant prognostinius veiksnius bei ligos baigtis (11, 12). Taip galima paaiškinti daugelio autorių duomenų, gautų atliekant klinικές studijas, įvairovę.

Retrospektyviai vertindami anksčiau aprašytos limfomos klinikinę eigą bei objektyvaus tyrimo duomenis, galime daryti išvadas, kad susidūrėme su vė-



**5 pav. Kaulinio audinio regeneracija**

a – trys mėnesiai po atliktos osteosintezės intrameduline vinimi; b – šeši mėnesiai po atliktos osteosintezės; 12 mėnesių po atliktos osteosintezės; matomas kaulinis rumbas.



**6 pav. Operuotos galūnės funkcija pooperaciniu laikotarpiu**

a – šešios savaitės po osteosintezės, operacinis pjūvis sugijo pirminiu būdu; b – 12 mėnesių po operacijos. Pacientas vaikšto be pagalbinių priemonių.

lyvos IE klinikinės stadijos pirminė kaulų ne Hodgkino limfoma. Sisteminių limfomų pradžia dažniausiai pasireiškia generalizuota neskausminga limfadenopatija, navikinės intoksikacijos bei pažeistų vidaus organų klinikiniais simptomais. Kaulinių struktūrų pažeidimų randasi jau esant paskutinei klinikinei stadijai (1, 2). Minėtas pacientas skundėsi kairiojo kelio sąnario srities skausmu, patinimu, kuris atsirado anksčiau negu įvyko patologinis šlaunikaulio lūžis nesant sisteminei limfomai būdingos klinikos. Ekstralimfmazginės lokalizacijos būdingos histiocitiniams variantams, anksčiau vadintiems retikulosarkoma (1), kurias aprašė J. W. Parkeris ir H. Jacksonas 1939 metais (3). Taigi kepenų, blužnies, antinksčio navikinį pažeidimą vertinome kaip tolesnę, pavėluotai diagnozuotą, pirminės kaulų limfomos eigą.

Neryškūs klinikiniai simptomai sunkina limfomų diagnostiką. Be rentgenologinio ištirimo (rentgenogramos, kompiuterinė tomografija, branduolių magnetinis rezonansas), esant dideliame histologiniame limfomų polimorfiškumui, tiksli diagnostika be imunologinių žymenų neįmanoma (13). Ilgųjų kaulų navikiniai pažeidimai lokalizuoti metafizių-diafizių srityse būdingi Ewingo sarkomai. Nuo pastarosios dažniausiai reikėtų skirti limfomų sąlygotas kaulinio audinio destruktijas. Atlikus histologinį tyrimą, mes negalėjome

paneigti Ewingo sarkomos diagnozės. Kaulo navikinės destruktijos priežastį pavyko nustatyti tik po imunohistocheminio biopsinės medžiagos ištirimo.

Chirurginio gydymo tikslas – biopsijos paėmimas ir gresiančio ar įvykusio patologinio lūžio stabili fiksacija. Kaip ir kitų kaulų navikinių ligų atvejais, esant sisteminiam išplitimui, siekiama išvengti pakartotinės operacijos (14). Mes pasirinkome osteosintezę intrameduline vinimi su skersiniu užrakinimu. Nors buvo matomas apie 10 centimetrų dydžio kaulinio audinio defektas, tarpfragmentinio endoprotezo ar osteosintezės intrameduline vinimi ir kaulo cementavimo netaikėme. Tokį pasirinkimą lėmė, tiriant rentgenologiškai, matomi pažeisto kaulo regeneracijos požymiai pagal išilginę kairiojo šlaunikaulio ašį. Ikioperaciniu laikotarpiu spindulinis gydymas neskirtas, siekiant išvengti rentgeno spindulių poveikio pažeisto kaulo regeneraciniam procesams. Literatūros duomenimis, chirurginį gydymą galima pradėti tiek prieš, tiek po chemoterapijos arba rentgenoterapijos kursų (14). Įvairių autorių studijų metu pateikiami konservatyvaus gydymo rezultatai kontraversiški. Vieni teigia, kad, kartu taikant rentgenoterapiją ir chemoterapiją, gydymo rezultatai būna geresni negu šiuos metodus taikant atskirai (16, 17), kiti mano priešingai (18). Galima daryti išvadą, kad kiekvienu atveju konservatyvaus gydymo taktika turi

būti įvertinama kiekvienam ligoniui nepriklausomai nuo klinikinės ligos stadijos.

Esant tokiai didelei histologinei limfomų įvairovei prognozuoti ligos eigą ir baigtį yra labai sudėtinga. Prognostinių veiksnių paieška ir pagrindimas yra viena iš mokslinių šios problemos sprendimo krypčių. Daugumos autorių nuomone, esminiai prognostiniai veiksniai yra amžius ir histologinis limfomos tipas, pvz., amžius daugiau kaip 60 metų yra blogos prognozės požymis, o iki 40 metų – geros (17, 18).

### Išvados

1. Įvykus neadekvačiam traumuojančiai jėgai kaulo lūžiui, operacijos metu prasidėjus kraujavimui, o po operacinių laikotarpiu ryškėjant sintezuoto kaulo destrukcijai, onkologams reikia neprarasti budrumo.

2. Tiksliai kaulų piktybinių navikų diagnostika be imunologinių žymenų negalima.

3. Chirurginio gydymo metodo pasirinkimą sąlygoja naviko histologinė kilmė, navikinių ląstelių diferenciacijos laipsnis bei sisteminis išplitimas.

## Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone

Vytautas Toliušis, Algimantas Pamerneckas, Algimantas Petrulis, Gintaras Tamulaitis,  
Giedrius Pilipavičius, Andrėjus Pijadin

*Clinic of Orthopedics and Traumatology, Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania*

**Keywords:** lymphosarcoma, reticulosarcoma, lymphoblastoma, non-Hodgkin lymphoma, primary lymphoma of bone, pathological fracture of bone.

**Summary.** Primary lymphoma of bone is a rare condition that has been described as a malignant neoplasm formed of lymphoid and myelopoietic tissues. Morphologic substrate is formed of lymphoid cells of different evolutionary stages. Primary lymphoma of bone occurs predominantly in males; a male to female ratio is 1.8:1. It may occur at any age. The sites commonly affected are the long bones. In Lithuania 400 new cases of lymphoma are diagnosed every year. About 75% of them are non-Hodgkin's lymphoma. Many histological types and subtypes of lymphoma exist. This variation leads to difficulties when reviewing the literature and comparing prognoses, treatment and oncologic outcomes. Treatment options for primary bone lymphoma historically have included local therapy with radiation or surgery with or without systemic therapy. The aim of surgery is prophylactic fixation of impending fractures or treatment of pathological fractures. We present a clinical case report of 40-year-old male who developed primary lymphoma of bone with pathological fracture of femur. The systemic chemotherapy was applied during the time of treatment. The choice of surgical treatment was intramedullary nailing without using of methylmethacrylate, because regeneration of bone was visible on roentgenograms. After twelve-month follow-up the patient is full weight bearing without external support.

Correspondence to V. Toliušis, Clinic of Orthopedics and Traumatology, Kaunas University of Medicine Hospital, Eivenių 2, 50010 Kaunas, Lithuania. E-mail: vtoliusis@xxx.lt

### Literatūra

1. Jackevičius A, Breivis P, Gričiūtė L, Jakelevičienė V, Juknevičius J, Katilius K, et al. Onkologija. (Oncology.) Vilnius: Mokslas; 1992.
2. Aizenas M. Evaluation of outspread of malignant tumors (TNM scoring system). Vilnius: UAB Rustvida; 2001.
3. Parker JW, Jackson H. Primary reticulum cell sarcoma of bone. Surg Gynecol Obstet 1939;68:45-53.
4. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972;29:252-60.
5. Rudders RA, Ross ME, DeLellis RA. Primary extranodal lymphoma: response to treatment and factors influencing prognosis. Cancer 1978;42:406-16.
6. Bacci G, Ferraro A, Casadei R, et al. Primary lymphoma of bone: long term results in patients treated with vincristine-adriamycin-cyclophosphamide and local radiation. J Chemother 1991;3:189-93.
7. Boston HC, Dahlin DC, Ivins JC, Cupps RE. Malignant lymphoma (so-called reticulum cell sarcoma) of bone. Cancer 1974;34:1131-7.
8. Nishiyama N, Nakatani S, Inoue K, et al. Primary lymphoma of bone originating in a rib. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2000;48:180-3.
9. Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM, et al. Malignant lymphoma of bone. Cancer 1986;58:2646-55.
10. Pettit CK, Zukerberg LR, Gray MH. Primary lymphoma of bone. Am J Surg Pathol 1990;14:329-34.
11. Shoji H, Miller TR. Primary reticulum cell sarcoma of bone: significance of clinical features upon the prognosis. Cancer 1971;28:1234-44.
12. Ferreri AJ, Reni M, Ceresoli GL, Villa E. Therapeutic management with adriamycin-containing chemotherapy and radiotherapy of monostotic and polyostotic primary non-Hodgkin's lymphoma of bone in adults. Cancer Invest 1998;16:554-

- 61.
13. Suryanaryan K, Shuster JJ, Donaldson SS. Treatment of localized primary non-Hodgkin's lymphoma of bone children: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17: 456-9.
14. David T, Amdur J, Scarborough MT. Stage IE primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. *Clin Orthop* 2002;405:216-22.
15. Baar G, Burkers R, Gospodarowicz M. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. *Semin Oncol* 1999;26:270-5.
16. Dubey P, Ha CS. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1087-93.
17. Fidas P, Spiro I, Sobczak ML. Long-term results of combined modality therapy in primary bone lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1213-8.
18. Valerae OL, Gregory P, Anastasi J. Oncologic outcomes of primary lymphoma of bone in adults. *Clin Orthop* 2003; 415:90-7.

*Straipsnis gautas 2004 01 19, priimtas 2004 03 30*

*Received 19 January 2004, accepted 30 March 2004*