

## ПРИМАРНИ НЕХОЧКИНСКИ ЛИМФОМ ПАНКРЕАСА

Наташа ЧОЛОВИЋ<sup>1</sup>, Весна ЧЕМЕРИКИЋ<sup>1</sup>, Радоје ЧОЛОВИЋ<sup>2</sup>, Никица ГРУБОР<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд;

<sup>2</sup>Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Дифузни крупноћелијски В лимфом панкреаса је ретко обољење које чини око 1% свих нехочкинских лимфома и мање од 0,7% малигнух тумора панкреаса. У литератури је приказано око 150 болесника с овим обољењем. Тумори се чешће локализују у глави него у другим деловима панкреаса, обично су већих димензија (просечно 8 cm) и углавном нису ресектабилни. Дијагноза се најчешће поставља после патохистолошког прегледа исечка узетог током операције. У ретким случајевима врло искусан цитопатолог може поставити дијагнозу прегледом узорка добијеног перкутаном биопсијом фином иглом. Болест обично повољно реагује на имунохемиотерапију по протоколу R-CHOP, а код неких болесника корисна је и допунска зрачна терапија. Аутори приказују две болеснице старе 66, односно 49 година, код којих је дијагноза крупноћелијског В нехочкинског лимфома постављена после хистолошког и имунохистохемијског прегледа узорка узетог током хируршког лечења због дијагнозе тумора панкреаса, који нису били хируршки ресектабилни. На примењену имунохемиотерапију по наведеном протоколу тегобе су се повукле а тумор значајно смањио. Код једне болеснице примењена је и додатна зрачна терапија са повољним ефектом. Аутори указују да тачна хистолошка дијагноза овог тумора панкреаса омогућава примену специфичне терапије на коју болесници обично повољно реагују.

**Кључне речи:** панкреас; нехочкински крупноћелијски В лимфом

### УВОД

Дифузни нехочкински лимфом панкреаса је пролиферација великих неопластичких В лимфоидних ћелија [1]. Примарна локализација нехочкинских лимфома у панкреасу је веома ретка. До сада је објављено око 150 приказа болесника с овим тумором. Код болесника се на прегледу обично дијагностикује велика, хомогена туморска маса у глави панкреаса, која може да се шири у околину, односно регионалне лимфне чворове [2]. Дијагнозу је понекад могуће поставити и пре операције на основу прегледа материјала добијеног перкутаном биопсијом фином иглом (FNB) или трансдуоденумском биопсијом. Патохистолошки преглед тумора и имунохистохемијска анализа моноклонским антителима омогућавају утврђивање тачне подврсте и типа лимфома. Нажалост, у већини случајева дијагноза се поставља тек после операције током које је урађена или потпуна ексцизија тумора (ређе) или је узет репрезентативан узорак из нересектабилног тумора (чешће).

### ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Болесница, стара 66 година, у марту 2004. године осетила је болове у горњем делу трбуха који су зрачили у леђа. Током наредна два месеца изгубила је 5 kg телесне масе. На ултрасонограму уочене су две цисте јетре и тумор главе панкреаса. Лабораторијски налази: хемоглобин 104 g/l, леукоцити  $3,6 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $162 \times 10^9/l$ , са 64% сегментованих неутрофила, 26% лимфоцита и 10% моноцита у леукоцитној формули; SE 8 mm/1 h. Биохемијски налази су показивали повећане вредности: LDH (771 U/l), AST (50 U/l), ALT (137 U/l) и ALP (139 U/l). У електрофорези протеина нису уочена одступања од нормалних вредности. Налаз компјутеризоване томографије

(СТ) је указао на три хиподензне зоне у глави панкреаса и у *processus uncinatus*, од којих је највећа била величине 43×30 mm (Слика 1). На јетри су уочене цисте, од којих је највећа била пречника од 6 mm, а неке су биле септиране. Током операције утврђено је да туморска маса главе панкреаса није била ресектабилна, а главни жучни вод није био дилатиран. Других промена није било. Узет је материјал за патохистолошки преглед и начињена је профилактична холецисто-јејунална анастомоза са цревном вијугом по Руу (Roux). Хистопатолошке и имунохистохемијске анализе су потврдиле нехочкински лимфом великих ћелија које су биле LCA+, EMA-, HLA-DR+, CD79-α+, CD20+++, IgG±, bcl-6±. Болесница је подвргнута имунохемиотерапији по протоколу R-CHOP (Mabthera® 600 mg i.v., циклофосфамид 1200 mg i.v., онковин 2 mg i.v., адријабластин 80 mg i.v. и преднизон 60 mg p.o.) у циклусима који су понављани сва-



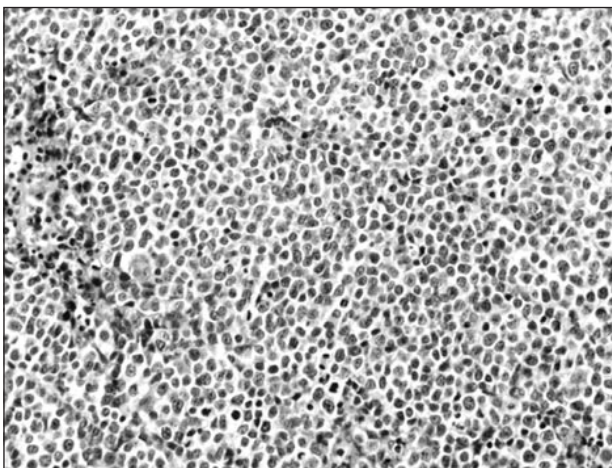
**СИКА 1.** Налаз компјутеризоване томографије абдомена показује тумор у глави панкреаса.

**FIGURE 1.** CT showing a tumourous mass within the head of the pancreas.

ке треће недеље. Укупно је било шест циклуса. Тегобе су се повукле, опште стање болеснице се знатно поправило, а величина тумора у глави панкреаса се значајно смањила.

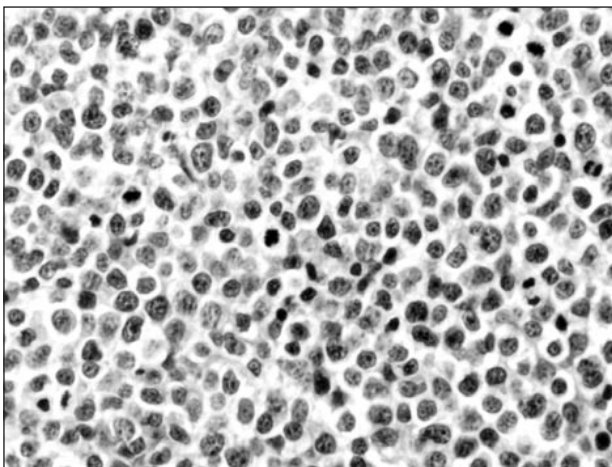
## ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

Болесница, стара 49 година, примљена је због осећаја неугодности у левој половини абдомена, бола у епигастријуму који је зрачио у леђа, ноћног знојења и епизода фебрилности. Тегобе су почеле у априлу 2003. године. Пет месеци од почетка болести урађен је *СТ* абдомена, на коме су уочени увећани лимфни чворови у хепатодуоденумском лигаменту и тумор у глави панкреаса. При пријему у болницу урађен је физички преглед болеснице, а сви налази су били нормални. Увећаних лимфних чворова на периферији није било. Лабораторијски налази су показивали следеће вредности: хемоглобин 101 g/l, леукоцити  $7,4 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $396 \times 10^9/l$ . Леукоцитна формула: сегментисани леукоцити 67%, лимфоцити 18%, еозинофили 2%, моноцити 13%. Биохемијски налази:



**СЛИКА 2а.** Крупне лимфомске ћелије светлих једара с уочљивим ситним једарцима – центробласти (HE,  $\times 40$ ).

**FIGURE 2a.** Large lymphoid cells with bright nucleus and small nucleolus – centroblasts (HE,  $\times 40$ ).



**СЛИКА 2б.** Мањи број ћелија има крупно, појединачно једарце – имунобласти (HE,  $\times 100$ ).

**FIGURE 2b.** Small number of cells have large nucleus, with single nucleolus – immunoblasts (HE,  $\times 100$ ).

*Acidum uricum* 209 mmol/l, AST 98 U/l, ALT 102 U/l, алкална фосфатаза 154 U/l, LDH 643 U/l, укупни протеини 64 g/l, албумини 33 g/l. На ултрасонограму јетра и слезина су биле хомогене, нормалне величине, док је глава панкреаса била увећана. Болесница је подвргнута операцији током које су утврђени нересектабилни тумори главе, врата и тела панкреаса. Одстранено је неколико лимфних чворова из околине тумора и ексцидиран је део тумора за патохистолошки преглед, када је дијагностикован нехочкински лимфом великих В ћелија. Хистолошки и имунохистохемијски налази су показали да је тумор био изграђен од великих, неправилних, округлих ћелија с ретким угнутим једрима (Слике 2а и 2б). *Ki-67* митотски индекс био је висок. Највећи број ћелија био је позитиван на анти-*LCA*+++ , *CD20*+++ и *CD79- $\alpha$* +++ . Ретке расуте ћелије биле су *CD3*, *CD5*, *CD15* и *CD30* позитивне. Туморске ћелије биле су *bcl-2*++ , *CCP32*+++ и циклин *D1*- . На основу тога дијагностикован је нехочкински В крупноћелијски лимфом главе панкреаса. Биопсија костне сржи показала је нормалну хематопоезу у којој нису уочени лимфоидни инфилтрати. После нормалног постоперационог тока болесница је премештена у Институт за хематологију ради утврђивања стадијума болести и хемиотерапије. Примењено је лечење са осам циклуса имунохемиотерапије по протоколу *R-CHOP* (*Mabthera*<sup>®</sup> 600 mg i.v., адријабластин 80 mg i.v., циклофосфамид 1200 mg i.v., онковин 2 mg i.v. и преднизон 80 mg p.o.) сваке треће недеље. По завршетку примене терапије на налазу *СТ* је утврђено да се тумор значајно смањило, али није и ишчезао, па је болесница подвргнута и локалној зрачној терапији, која је довела до даљег смањивања тумора и повлачења свих субјективних тегоба. Болесница је у клиничкој ремисији већ девет месеци.

## ДИСКУСИЈА

Малигни лимфоми панкреаса са захваћеношћу перипанкреасних лимфних чворова или без њих су ретки [1]. Обично се болесници старији од 60 година жале на слабост, повишену телесну температуру, ноћно знојење и бол у епигастријуму, а неретко, када се јаве у болницу, имају и опструкциону жутицу. Лимфоми панкреаса се скоро два пута чешће јављају код мушкараца [2], али смо ми у овом раду приказали две болеснице с овим обољењем. Тумор се обично добро види на ултрасонограму и налазу *СТ*, а његова величина може бити 3-12 cm (просечно 8 cm). Много чешће је локализован у глави него у другим деловима панкреаса. Иако се налаз *СТ* сматра недовољним за постављање дијагнозе, сматра се да на ову болест треба посумњати нарочито када је тумор већи и кад нема иктеруса [2]. Наиме, аденокарциноми панкреаса обично нису велики и више од две трећине ових тумора немају пречник већи од 6 cm [2, 3]. Према Бернсу (*Behrens*) [4], на примарни лимфом панкреаса треба посумњати када се утврди тумор у панкреасу, а при томе нема увећања ни околних, нити удаљених лимфних чворова, односно кад нема секундарних депозита у јетри и слезини. Налаз увећаних ретроперитонеумских лимфних чворова сматра

се критеријумом за искључивање ове болести [4]. Међутим, према Салватореу (*Salvatore*) и сарадницима [2], панкреасни лимфоми се класификују на примарне, секундарне и терцијарне. Примарни панкреасни лимфоми били би они тумори код којих је дијагноза постављена биопсијом панкреаса на примарној презентацији, при чему је дозвољена и захваћеност слезине, али не и јетре. Лимфаденопатија која се шири и секундарно захвата панкреас искључује ову дијагнозу. Само се примарни панкреасни лимфоми класификују по стадијумима као примарни екстранодусни нехочкински лимфоми коришћењем модификованог Ен Арбор (*Ann Arbor*) класификационог система. Секундарни панкреасни лимфоми били би лимфоми с увећаним перипанкреасним лимфним чворовима од којих се тумор шири на панкреас. Дијагноза се поставља биопсијом панкреаса или лимфних чворова. Терцијарни панкреасни лимфоми били би лимфоми утврђени кад се болест докаже биопсијом панкреаса или кад се клиничким прегледима докаже да он постоји и у панкреасу, након што је претходно дијагностикован у удаљеним лимфним чворовима, а истовремено је постојало и увећање панкреаса и перипанкреасних лимфних чворова. У литератури о панкреасним лимфомима често се налазе сва три типа лимфома панкреаса, што отежава анализу учесталости појединих типова [2].

Дијагнозу је понекад могуће поставити и пре операције на основу прегледа материјала добијеног перкутаном биопсијом финоигломили трансдуоденумском игленом биопсијом, али су за постављање дијагнозе потребни веома искусан и поуздан цитопатолог и имунохистохемијско испитивање. Ипак, код већине болесника дијагноза се поставља тек после операције током које је урађена или потпуна ексцизија тумора или је узет репрезентативни узорак из нересектабилног тумора [2, 5]. Том приликом врши се и експлорација околних лимфних чворова и органа. Додатни хистолошки и имунохистохемијски прегледи су неопходни да би се овај тумор разликовао од бројних других тумора панкреаса. Од свих објављених приказа до 2000. године код којих је постављена хистолошка дијагноза, 24% ових лимфома били су дифузни лимфоми великих ћелија, а 17% дифузних хистиоцитних лимфома [2]. Било је значајних разлика у приказима болесника са лимфомом панкреаса.

Дифузни В крупноћелијски лимфом замењује нормалну архитектуру екстранодусног ткива по типу дифузне инфилтрације. Лимфоми су састављени од великих трансформисаних лимфоидних ћелија. Светска здравствена организација препоручује имунохистохемијске анализе као основ за прецизну супкласификацију лимфома [6, 7]. Овај тумор испољава различите *pan-B* показатеље, као што су *CD19*, *CD20*, *CD22*, *CD79-α*, али неки од њих могу и изостати [6, 7]. Неанапластични крупноћелијски В лимфоми могу понекад дати позитивна бојења на *CD30* [8], што је описано и у овом приказу. Неки типови лимфома испољавају *CD5* (10%) или *CD10* (25-50%) антиген [2]. *CD5+* дифузни В крупноћелијски лимфоми су негативни на циклин *D1*, по чему се разликују од бластоидних варијанти тзв. мантл (*mantle*) ћелијског лимфома. *Vcl-2* позитивност јавља се код 30-50% бо-

лесника, а пролиферациона фракција која се открива помоћу *Ki-67* бојења обично је већа од 40%, а понекад и од 90% [9].

Радикално ресекционо хируршко лечење примарног панкреасног лимфома је веома пожељно, али, нажалост, обично није могуће, што је приказано и код описаних болесника. Код болесника с очигледно нересектабилним туморима опструкциона жутица може бити олакшана и постављањем ендоскопске протезе у главни жучни вод или хируршким бајпасом (*by-pass*). Међутим, билијарна опструкција се може повући и на системску хемиотерапију. Уколико је болесник већ подвргнут операцији, а претходно постоји или је врло могућа опструкциона жутица, није лоше урадити профилактички билиодигестивни бајпас. Како би се избегле непотребне хируршке експлорационе операције, Буве (*Bouvet*) [10] је поставио три критеријума вероватне ресектабилности тумора на основу *CT* налаза: 1. не смеју постојати знаци захваћености јетре; 2. конфлуенс мезентеричне и слезинске вене мора бити проходан; 3. не сме постојати захваћеност целијачног стабла или горње мезентеричне артерије.

## ЗАКЉУЧАК

Дифузни крупноћелијски В лимфом је агресивно, али потенцијално излечиво обољење. Међународни прогностички индекс (*IPI*) се сматра строго предиктивним за исход болести [6, 7]. У неким студијама се показало да је висок *IPI* био удружен с лошом прогнозом исхода болести. Преживљавање болесника лечених од ове болести је различито, али изгледа да најбоље резултате даје мултимодални приступ, а нарочито имунохемиотерапија са додатном радиотерапијом или без ње. *Vcl-2* експресија обично најављује лош ток болести [11, 12].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pezzilli R, De Giorgio R, Ceciliato R, et al. A case of primary pancreatic lymphoma. *JOP. J Pancreas* 2004; 5:105-6.
2. Salvatore JR, Cooper B, Shah I, Kummet T. Primary pancreatic lymphoma: a case report, literature review, and proposal for nomenclature. *Medical Oncology* 2000; 17:237-47.
3. Soria MT, Gines A, Miquel R, et al. Follow-up of a large B-cell pancreatic lymphoma by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2003; 35:360-2.
4. Behrns KE, Sarr MG, Strickler JG. Pancreatic lymphoma: is it a surgical disease? *Pancreas* 1994; 9:662-7.
5. Hart MJ, White TT, Brown PC, Freeny PC. Potentially curable masses in the pancreas. *Am J Surg* 1987; 154:134-6.
6. Gatter KC, Warnke RA. Diffuse large B-cell lymphoma. World health classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2001. p.171-8.
7. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998; 16:2780-95.
8. Piris M, Brown DC, Gatter KC, Mason DY. CD30 expression in non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 1990; 17:211-8.
9. Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group Trial. *Blood* 1994; 83:1460-6.

10. Bouvet M, Staerckel GA, Spitz FR, et al. Primary pancreatic lymphoma. *Surgery* 1998; 123:382-90.
11. Hermine O, Haioun C, Lapage E, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 1996; 87:265-72.
12. Hill ME, MacLennan KA, Cunningham DC, et al. Prognostic significance of BCL-2 expression and BCL-2 major breakpoint region rearrangement in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: a British National Lymphoma Investigation Study. *Blood* 1996; 88:1046-51.

---

## PRIMARY PANCREATIC NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Nataša ČOLOVIĆ<sup>1</sup>, Vesna ČEMERIKIĆ<sup>1</sup>, Radoje ČOLOVIĆ<sup>2</sup>, Nikica GRUBOR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute for Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

<sup>2</sup>Institute for Digestive System Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### ABSTRACT

Diffuse large-cell B lymphoma of the pancreas is a rare disease, representing less than 1% of all non-Hodgkin's lymphomas and less than 0.9% of all malignant tumours of the pancreas. About 150 cases of the disease have been observed so far. The tumours are more frequent in the head of the pancreas than in other parts of the organ. They are usually larger (average size of 8 cm) and are non-resectable. As a rule, exact diagnosis is based on the histology and the immunohistology of the specimen taken during open surgery performed for general diagnosis of the pancreatic tumour. Very rarely can a very reliable and experienced cytopathologist establish a proper diagnosis based on material obtained from a fine needle biopsy. The disease usually responds positively to immunochemotherapy according to protocol R-CHOP. Occasionally, additional radiotherapy may be required. We present two women, 66 and 49 years old, in whom a diagnosis of large-cell B lymphoma of the pancreas was established, based on the histology and the

immunohistochemistry of a specimen taken during open surgery performed in order to remove pancreatic tumours, which turned out to be non-resectable. After immunochemotherapy, the symptoms disappeared and the tumours shrank, in one patient after additional radiotherapy. The authors would like to point out the importance of a proper histological diagnosis, which permitted the application of immunochemotherapy alone or together with additional radiotherapy with at least temporarily favourable results.

**Key words:** pancreas; large-cell B lymphoma

Nataša ČOLOVIĆ  
Institut za hematologiju  
Klinički centar Srbije  
Dr Koste Todorovića 2, 11000 Beograd  
Tel/faks: 011 361 5565