

СЛУЧАЙ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**А. В. Шульга¹, Е. Л. Черевань², Е. Л. Савоневич¹, О. В. Кривошеева³**¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь²Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Гродно, Беларусь³Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Первичная лимфома молочной железы – редкая опухоль, на которую приходится 0,05-0,53% всех новообразований данной локализации. Обычно при осмотре выявляется безболезненное пальпируемое образование, похожее на рак молочной железы. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома – распространенный тип неходжкинских лимфом, выявляемых на основании гистопатологического исследования. В данной статье описано заболевание у 47-летней белорусской женщины с трехмесячной историей безболезненного образования в левой молочной железе. При биопсии опухоли выявлена диффузная инфильтрация лимфоидными клетками. Иммуногистохимические биомаркеры подтвердили диагноз диффузной В-клеточной лимфомы. После завершения химиотерапии пациентка находится на диспансерном наблюдении, и через 48 месяцев она жила, без активности процесса.

Данный клинический случай отчетливо демонстрирует важность гистологической верификации для последующего адекватного лечения. Комплексный подход, включающий анализ клинико-anamnestических данных, результатов гистологического, иммуногистохимического исследований, позволяет провести современную дифференциальную диагностику редких новообразований молочной железы.

Ключевые слова: опухоли молочной железы, В-клеточная лимфома, диагностика.

Для цитирования: Случай неходжкинской лимфомы молочной железы / А. В. Шульга, Е. Л. Черевань, Е. Л. Савоневич, О. В. Кривошеева // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 6. С. 650-654. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-6-650-654>

Проблема неходжкинских лимфом (НХЛ) весьма актуальна в современной онкогематологии. Гетерогенность данной группы злокачественных заболеваний по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям и прогнозу обоснованно определяют интерес к этой патологии у онкоморфологов [1]. В последние десятилетия отмечен неуклонный рост количества случаев в Беларуси и ряде Европейских стран. НХЛ – наиболее распространенные гематологические опухоли во всем мире, на долю которых приходится почти 3% диагнозов злокачественных новообразований и смертей. Риск заболевания увеличивается с возрастом и достигает своего пика к 60-68 годам, чаще у мужчин европейского происхождения [2, 3].

Существует более 40 разновидностей НХЛ, по данным мировой статистики, наиболее часто выявляются В-клеточные опухоли (более 80%) [4]. Согласно последней классификации ВОЗ (2016), в Европе наиболее распространенные типы – диффузная крупноклеточная (более 30%) и фолликулярная лимфомы [5, 6].

Диагноз заболевания устанавливается на основании морфологического исследования опухоли. Для гистологической диагностики рекомендуется проводить эксцизионную биопсию, которая более информативна у пациентов с впервые выявленным диагнозом. Проводится морфологическое исследование и иммунофенотипирование опухоли, а также используются молекулярно-генетические методы. Фенотипирование опухоли может проводиться с помощью проточной цитометрии или иммуногистохимических методов. Преимущество проточной цитометрии – это возможность быстрого получения результата и оценка большого числа антигенов,

недостаток метода – отсутствие корреляции с морфологическим строением опухоли. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование позволяет оценить экспрессию антигенов с учетом морфологических признаков, дает возможность использовать фиксированный и архивный биологический материал. Основным методом лечения НХЛ признана химиотерапия, применяемая в виде комбинаций курсов цитостатических препаратов с интервалами в несколько недель. Если в ходе лечения не удается достигнуть полной ремиссии или наступил ранний рецидив, обсуждается вопрос о применении высокодозной химио- и лучевой терапии [7].

В последнее время увеличилось количество экстранодальных лимфом, среди которых особое место занимают НХЛ женской репродуктивной системы и молочной железы. По литературным данным, частота первичных лимфом шейки составляет 0,6%, а поражение тела матки – еще более редкое заболевание. В мире не существует целенаправленных исследований этой патологии, встречаются лишь описания отдельных клинических случаев. Лимфома молочной железы (является ли она дебютом заболевания или манифестацией системного поражения) – редкая патология. По данным литературы, первичная лимфома молочной железы составляет 0,05-0,53% всех опухолей данной локализации, менее 1% всех НХЛ и 1,7% – экстранодальных лимфом [8]. Редкость первичных лимфом может быть частично связана с относительным дефицитом лимфоидной ткани в молочной железе. Вторичное поражение молочной железы при НХЛ менее изучено, хотя частота встречаемости составляет около 15% среди всех метастатических опухолей данной локализации [9]. В последних публикациях рассматривается развитие лимфом

в молочных железах с силиконовыми имплантатами. С момента первого зарегистрированного случая в 1997 г. было описано более 600 женщин с анапластической крупноклеточной CD30-позитивной Т-клеточной лимфомой, которая несет клональные перестройки гена Т-клеточного рецептора, а также мутации в сигнальном пути JAK-STAT. В литературе сообщалось о некоторых других гистологических типах лимфомы в связи с грудными имплантатами, включая менее 10 случаев В-клеточного происхождения [10].

Цель работы – продемонстрировать случай НХЛ молочной железы у пациентки, проходившей лечение в онкологическом отделении Гродненской университетской клиники.

Материал и методы

Операционный материал фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине в течение 24 часов, после стандартной проводки препараты были залиты в парафиновую среду HISTOMIX. Из полученных блоков делались серийные срезы, окрашивались гематоксилином и эозином, а после выбора репрезентативного участка опухоли с условно нормальной тканью срезы монтировались на специальные адгезивные стекла, высушивались и проводились стандартные ИГХ реакции с коммерческими антителами к рецепторам прогестерона (PgR), эстрогенов (ER), HER2/neu, Ki-67, CD 79 alpha, CD 3, CD 5, CD 10, CD 20, CD 21, CD 23, BCL-2, Ki-67, Cyclin D1. Проводились положительные и отрицательные контрольные реакции.

Описание клинического случая

В рассматриваемом случае пациентка С., 47 лет, поступила 11.10.2018 в онкологическое отделение № 2 УЗ «Гродненская университетская клиника» с жалобами на уплотнение левой молочной железы в течение трех месяцев. Состояние при поступлении удовлетворительное. Из анамнеза известно, что менопауза длилась 4 года, жалобы на слабость и лихорадку отсутствовали. Наследственный анамнез был не отягощен.

По результатам УЗИ молочных желез от 01.10.2018 справа определялся диффузный фиброз с очаговыми изменениями. В области соска слева – образование неоднородной структуры с эконегативными включениями и неровными контурами, размерами 27×33, без компрессии окружающей ткани и изменений регионарных лимфатических узлов.

11.10.2018 проведена маммография (рис. 1): соски не деформированы, кожа справа не утолщена, слева определяется утолщение кожи в околососковой области (до 4 мм). Молочные железы интенсивно уплотнены, неоднородной структуры за счет чередования участков сохраненной железистой ткани и выраженных фиброзно-кистозных изменений, четких узловых образований справа не выявлено. В околососковой зоне слева (более четко в прямой проекции) определяется неоднородное уплотнение с нечеткими контурами размерами 31×16 мм. На фоне уплотненной структуры молочных желез определяются равновеликие кальцинаты, которые

местами сливаются, достигают диаметра 10 мм справа в околососковой зоне.

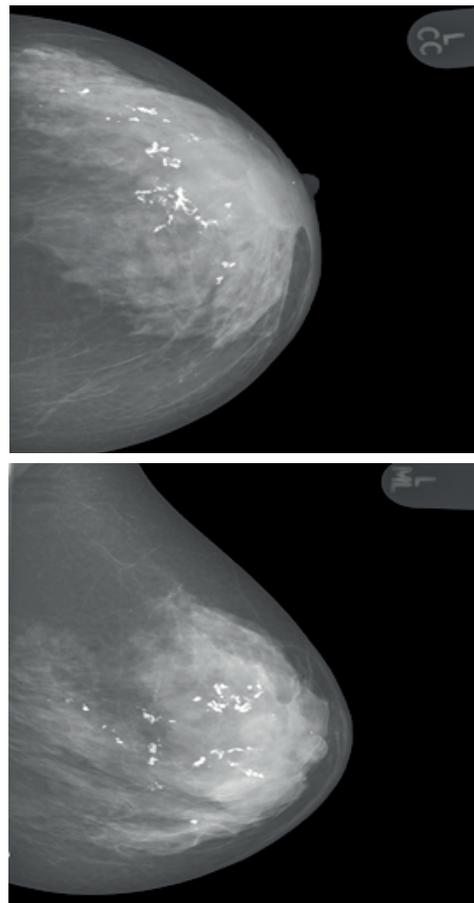


Рисунок 1. – Маммография левой молочной железы: определяется неоднородное уплотнение с нечеткими контурами без дополнительных кальцинатов

Figure 1. – Mammogram of the left breast. Note a heterogeneous mass with indistinct margins without associated calcifications

По результатам цитологического исследования от 02.10.2018 в материале были обнаружены плоский эпителий, эритроциты, бесформенные массы. Повторное исследование от 11.10.2018: в пунктате эритроциты, встречаются элементы лимфоидного ряда с большим количеством иммунобластов, «голые» атипичные, мало сохранные ядра. Заключение дать затруднительно.

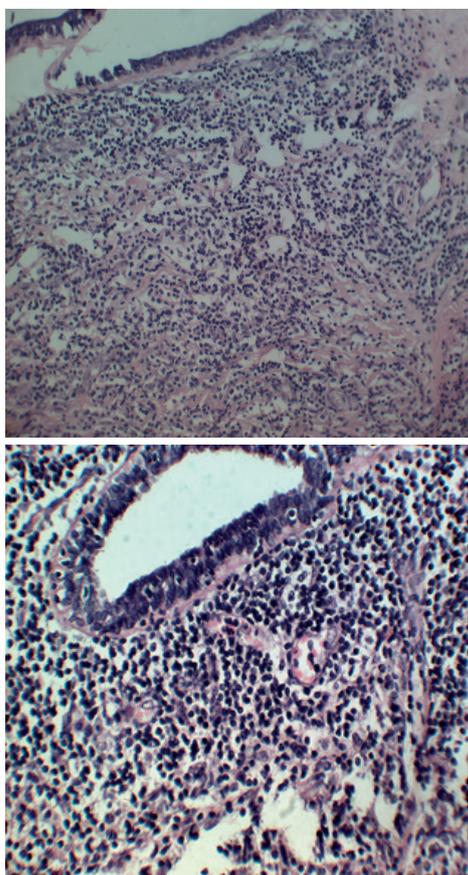
По данным лабораторных исследований: общий анализ крови (12.10.2018) СОЭ 10 мм/ч, лейкоциты 8,3 тыс/мкл, из них палочкоядерные нейтрофилы – 4%, сегментоядерные нейтрофилы – 52%, лимфоциты – 37%, моноциты – 6%, эозинофилы – 1%; эритроциты – 4,7 млн/мкл, гемоглобин – 134 г/л, тромбоциты – 311 тыс/мкл. По результатам коагулограммы: протромбиновый индекс 104%, МНО 0,94. Группа крови: II (A), Rh – пол. Общий анализ мочи (12.10.2018): соломенно-желтая, прозрачная, pH 5,0, относительная плотность 1015, белок отрицательный, плоский эпителий, лейкоциты – 2-3.

По результатам клинико-лабораторного поиска пациентке выставлен диагноз: злокачественное новообразование центральной части левой молочной железы, T2NxM0 2 стадия, 2 клиниче-

ская группа. Злокачественное новообразование правой молочной железы? (по данным маммографии). Рекомендовано оперативное лечение.

12.10.2018 выполнена секторальная резекция левой молочной железы. Протокол операции: из параареолярного доступа слева рассечены кожа, фасция, клетчатка, отсепарирован кожный лоскут до опухоли, произведена секторальная резекция левой молочной железы до мышц, произведены гемостаз, дренирование. Наложены послойные швы на рану, асептическая повязка. Участок молочной железы с опухолью диаметром до 30 мм отправлен на патогистологическое исследование.

При макроскопическом описании: сектор молочной железы размерами 50×40×50 мм, в центральной части которого определялся один опухолевый узел желто-красного цвета с нечеткими контурами, плотноэластической консистенции, размерами 25×20 мм, расстояние до ближнего края резекции 20 мм. При микроскопическом исследовании в ткани молочной железы опре-



A – опухоль молочной железы с диффузной инфильтрацией злокачественными клетками, нормальный проток×200; B – большие атипичные лимфоидные клетки с везикулярным хроматином, ядрышками, неровными контурами, ×400

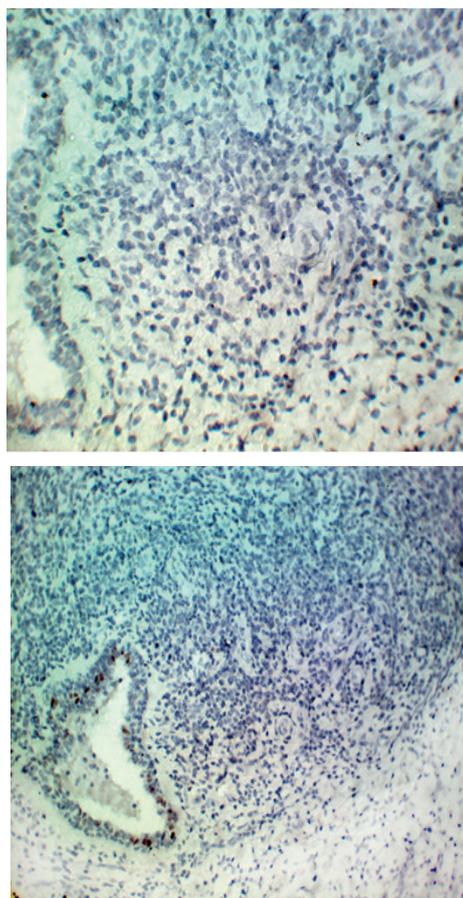
Рисунок 2. – Злокачественная опухоль молочной железы (окраска гематоксилином и эозином)

Figure 2. – Malignant tumor of the breast (H&E stain)

A – medium power view of the breast tumor contains a diffuse infiltrate of malignant cells, normal duct in the section ×200. B – high power magnification (×400) showed large atypical lymphoid cells with prominent nucleoli, vesicular chromatin, and irregular nuclear membranes

делялся узел, состоящий из малодифференцированных атипичных клеток, в краях операционных разрезов опухолевого роста не обнаружено (рис. 2). Для уточнения диагноза было проведено ИГХ исследование с определением экспрессии PgR, ER, HER2/neu, Ki-67, CD 79 alpha, CD 3, CD 5, CD 10, CD 20, CD 21, CD 23, BCL-2, Ki-67, cyclin D1.

Анализ данных ИГХ исследований показал отсутствие реакции с антителами к ER α (рис. 3), PgR, HER2/neu, CD 3; CD 5, CD 10, CD21, CD 23, Cyclin D1. Положительная реакция с антителами к CD 79 alpha (рис. 4), CD 20 (рис. 5), Bcl 2 (рис. 6). Определялся диффузный тип положительной реакции с маркером пролиферации Ki-67 в более 30% опухолевых клеток (рис. 7).



A – отсутствие реакции с антителами к ERα в опухоли ×200; B – отсутствие реакции с антителами к ERα, положительная реакция в протоках молочной железы, ×100

Рисунок 3. – Иммуногистохимическое исследование рецепторов к эстрогенам α в молочной железе

Figure 3. – Immunohistochemical staining of estrogen receptor α in breast tissue

A – negative immunohistochemical staining for ERα in tumor×200; B – negative immunohistochemical staining for ERα, expression in normal epithelial cells of the ducts, ×100

Учитывая интерпретацию результатов рутинного гистологического (гематоксилин-эозин) и ИГХ исследований, выставлен заключительный клинический диагноз: С85.1 Диффузная В-клеточная лимфома с поражением левой молочной железы, 2 клиническая группа.

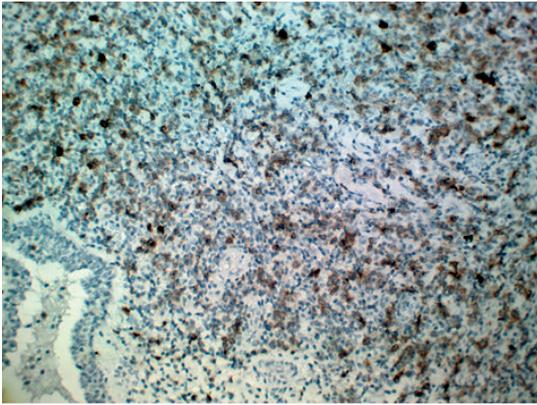


Рисунок 4. – Экспрессия CD79 alpha клетками опухоли молочной железы, ×200

Figure 4. – Expression of CD79 alpha in tumor of the breast, ×200

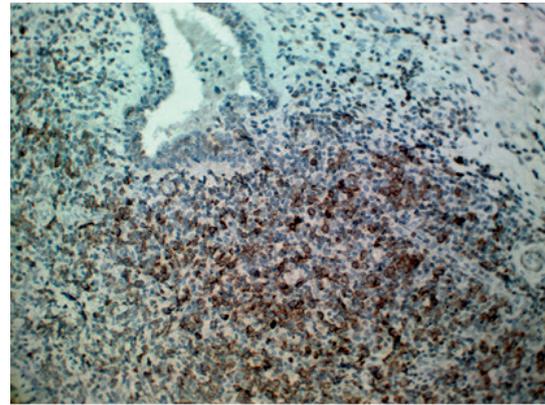


Рисунок 6. – Положительная экспрессия BCL-2 клетками опухоли молочной железы, ×200

Figure 6. – Positive expression of BCL-2 in tumor of the breast, ×200

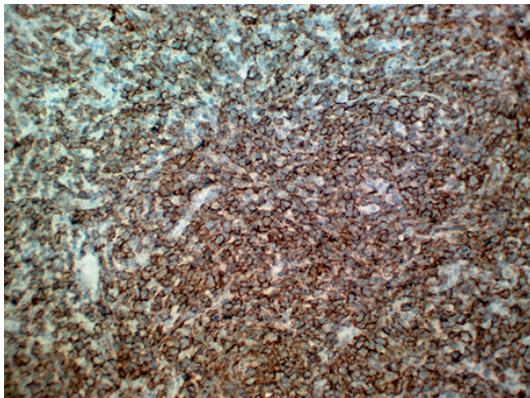


Рисунок 5. – Положительная экспрессия CD20 клетками опухоли молочной железы, ×200

Figure 5. – Positive expression of CD20 in tumor of the breast, ×200

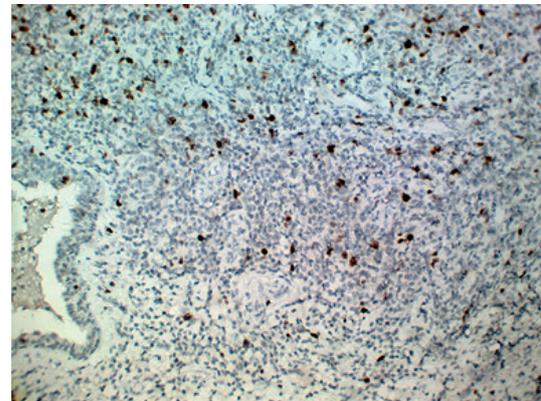


Рисунок 7. – Диффузная экспрессия Ki-67 в опухоли молочной железы, ×200

Figure 7. – Positive expression of Ki-67 in tumor of the breast, ×200

Таким образом, анализ послеоперационного материала позволяет установить не только гистологический тип и степень дифференцировки опухолей, но и выполнить дополнительные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Положительная динамика, общее состояние позволили выписать пациентку в удовлетворительном состоянии с рекомендациями консультации у гематолога и последующего лечения. После консультации онкогематолога, подтверждения диагноза первичной НХЛ молочной железы в ГУ "Республиканский научно-практический центр онкологии и медицин-

ской радиологии имени Н. Н. Александрова" пациентка прошла полный курс химиолечения. В 2021 г. находилась под наблюдением гематолога, прогрессирования и рецидивов не было.

Выводы

Данный клинический случай отчетливо демонстрирует важность гистологической верификации для последующего адекватного лечения. Комплексный подход, включающий анализ клинико-anamnestических данных, результатов гистологического, иммуногистохимического исследования, позволяет провести современную дифференциальную диагностику редких новообразований молочной железы.

Литература

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71, iss. 3. – P. 209-249. – doi: 10.3322/caac.21660.
2. Cancer statistics, 2021 / R. L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71, iss. 1. – P. 7-33. – doi: 10.3322/caac.21654.
3. Эпидемиология злокачественных новообразований в Республике Беларусь (1990-2014 гг.) / А. Е. Океанов [и др.] // Сахаровские чтения 2015 года: экологические проблемы XXI века : материалы 15-й междунар. науч. конф., Минск, 21-22 мая 2015 г. / под ред. С. С. Позняка, Н. А. Лысухо. – Минск, 2015. – С. 85.
4. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma / K. C. Thandra [et al.] // *Med Sci (Basel).* – 2021. – Vol. 9, iss. 1. – P. 5. – doi: 10.3390/medsci9010005.
5. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. H. Swerdlow [et al.] // *Blood.* – 2016. – Vol. 127, iss. 20. – P. 2375-2390. – doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
6. de Leval, L. Lymphoma classification / L. de Leval, E. S. Jaffe // *Cancer J.* – 2020. – Vol. 26, iss. 3. – P. 176-185. – doi: 10.1097/PP0.0000000000000451.

7. Primary breast lymphoma / C. Moura [et al.] // *J Surg Case Rep.* – 2020. – Vol. 2020, iss. 1. – P. 405. – doi: 10.1093/jscr/rjz405.
8. Joks, M. Primary breast lymphoma – a review of the literature and report of three cases / M. Joks, K. Myśliwiec, K. Lewandowski // *Arch Med Sci.* – 2011. – Vol. 7, iss. 1. – P. 27-33. – doi: 10.5114/aoms.2011.20600.
9. Lymphomas of the breast: primary and secondary involvement / S. M. Domchek [et al.] // *Cancer.* – 2002. – Vol. 94, № 1. – P. 6-13. – doi: 10.1002/cncr.10163.
10. B-cell lymphomas associated with breast implants: Report of three cases and review of the literature / M. G. Evans [et al.] // *Ann Diagn Pathol.* – 2020. – Vol. 46. – Art. 151512. – doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151512.
4. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel).* 2021;9(1):5. doi: 10.3390/medsci9010005.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
6. de Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. *Cancer J.* 2020;26(3):176-185. doi: 10.1097/PPO.0000000000000451.
7. Moura C, Leite MI, Parreira R, Medeiros A. Primary breast lymphoma. *J Surg Case Rep.* 2020;2020(1):405. doi: 10.1093/jscr/rjz405.
8. Joks M, Myśliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma – a review of the literature and report of three cases. *Arch Med Sci.* 2011;7(1):27-33. doi: 10.5114/aoms.2011.20600.
9. Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, Pinkus GS, Canellos GP. Lymphomas of the breast: primary and secondary involvement. *Cancer.* 2002;94(1):6-13. doi: 10.1002/cncr.10163.
10. Evans MG, Miranda RN, Young PA, Pai L, Wang HY, Konoplev SN, Medeiros LJ, Pinter-Brown LC. B-cell lymphomas associated with breast implants: Report of three cases and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2020;46:151512. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151512.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
3. Okeanov AE, Evmenenko AA, Moiseev PI, Mashevskij AA. Jepidemiologija zlokachestvennyh novoobrazovanij v Respublike Belarus (1990-2014 gg.). In: Poznjak SS, Lysuho NA, editors. *Saharovskie chtenija 2015 goda: jekologicheskie problemy XXI veka. Materialy 15 mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii; 2015 May 21-22; Minsk. Minsk: MGJeU im. A. D. Saharova; 2015. p. 85. (Russian).*

A CASE OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA OF THE BREAST

A. V. Shulga¹, E. L. Cherevan², E. L. Savonevich¹, O. V. Krivosheeva³

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Clinical Pathological and Anatomical Bureau, Grodno, Belarus

³Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Abstract. Primary breast lymphoma is an unusual clinical entity accounting for 0.05-0.53% of all breast neoplasms. The usual presentation includes a painless palpable mass similar to that of breast carcinoma. Diffuse large B-cell lymphoma is the most common identifiable type of plasmablastic lymphoma based on the histopathological examination. We report an unusual case of a 47-year-old Belarusian woman who presented with a 3-month history of a painless mass in the left breast. A biopsy revealed diffuse infiltration of lymphoid cells. The immunohistochemical biomarkers confirmed the diagnosis of a non-Hodgkin's diffuse large B-cell lymphoma. After completing the chemotherapy, the patient is on follow-up, and at 48 months she is alive without disease activity.

This case demonstrates the importance of histological verification for treatment. An integrated approach, including the analysis of clinical and anamnestic data, the results of histological and immunohistochemical analysis, allows for modern differential diagnosis of rare breast tumors.

Keywords: breast neoplasms, b-cell lymphoma, differential diagnostics.

For citation: Shulga AV, Cherevan EL, Savonevich EL, Krivosheeva OV. A case of Non-Hodgkin's Lymphoma of the breast. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;22(6): 650-654. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-6-650-654>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Conformity with the principles of ethics. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Об авторах / About the authors

*Шульга Андрей Васильевич / Shulga Andrey, e-mail: grodnopat@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1917-1101

Черевань Евгений Леонидович / Cherevan Evgeny, e-mail: gopab@mail.grodno.by

Савоневич Елена Леонтьевна / Savonevich Alena, e-mail: elena.savonevich@icloud.com, ORCID: 0000-0002-3661-2354

Кривошеева Ольга Васильевна / Krivosheeva Olga, e-mail: romachka064@gmail.com

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 30.06.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 30.11.2022