DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-12-24

CC BY 4.0

Лимфопролиферативные заболевания с поражением органов головы и шеи

Ф.Ш. Камолова[1], П.А. Зейналова[2], Р.И. Азизян[1], А.А. Ахундов[1], И.А. Задеренко[1], М.В. Болотин[1], Д.К. Стельмах[1], В.И. Сокорутов[1], К.Д. Илькаев[1], В.Т. Циклаури[1], Ю.В. Алымов[1], И.М. Гельфанд[1], М.Б. Пак[2], А.В. Игнатова[1], А.Ф. Бацев[2], Ф.М. Аббасбейли[2], А.Э. Рапортинова[1]

[1]Отделение хирургических методов лечения № 10 (опухолей головы и шеи) Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;
[2]Клинический госпиталь «Лапино»; Россия, Московская обл., Одинцовский р-н, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Фазилатхон Шарабиддиновна Камолова *fazilatdr@yandex.ru*

Введение. Лимфомы – гетерогенная группа опухолей лимфоидной и кроветворной системы. Нередко опухолевый процесс развивается в области головы и шеи, включая покровные ткани, орбиту, полость носа и околоносовые пазухи, полость рта, ротоглотку, слюнные, щитовидную железы, а также лимфатические узлы шеи. При дифференциальной диагностике лимфом головы и шеи возникают сложности, поскольку очень часто процесс сочетается с неопухолевой патологией. Высокая гетерогенность лимфом данной локализации требует структуризации знаний относительно их эпидемиологических и клинических проявлений.

Цель исследования – оптимизация ранней диагностики лимфом области головы и шеи, изучение клинических особенностей лимфопролиферативных заболеваний данной локализации.

Материалы и методы. Проанализированы случаи лимфопролиферативных заболеваний с поражением области головы и шеи. Материалом для исследования послужили данные 174 пациентов, госпитализированных в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 1999 по 2020 г.

Результаты. На основании современной клинико-морфологической классификации лимфопролиферативных заболеваний представлены сведения о локализации очагов поражения, характерные признаки экстранодальных очагов и лимфатических узлов шеи, а также методы диагностики лимфом с поражением органов головы и шеи.

Заключение. Полученные данные способствуют решению проблем диагностики лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи и являются основой для успешного прогнозируемого лечения лимфом.

Ключевые слова: лимфома, область головы и шеи, диагностика

Для цитирования: Камолова Ф.Ш., Зейналова П.А., Азизян Р.И. и др. Лимфопролиферативные заболевания с поражением органов головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):12–24. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-12-24

Lymphoproliferative disorders affecting organs of the head and neck

F.Sh. Kamolova[1], P.A. Zeynalova[2], R.I. Azizyan[1], A.A. Akhundov[1], I.A. Zaderenko[1], M.V. Bolotin[1], D.K. Stelmakh[1], V.I. Sokorutov[1], K.D. Ilkaev[1], V.T. Tsiklauri[1], Yu.V. Alymov[1], I.M. Gelfand[1], M.B. Pak[2], A.V. Ignatova[1], A.F. Batsev[2], F.M. Abbasbeyli[2], A.E. Raportinova[1]

[1]Department of Surgical Methods of Treatment of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;
[2]Lapino Clinical Hospital; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Odintsovo Dst., Moscow Region, Russia

Contacts: Fazilathon Sharabiddinovna Kamolova *fazilatdr@yandex.ru*

Introduction. Lymphomas are a heterogenic group of tumors of the lymphatic and hematopoietic systems, and in many cases tumor process develops in the area of the head and neck including skin and mucosa, orbit, nasal cavity and paranasal sinuses, oral cavity, oropharynx, salivary glands, thyroid, and cervical lymph nodes. Differential diagnosis of lymphomas

of the head and neck is complicated because it can be accompanied by another non-tumor pathology. High heterogeneity of lymphomas of the head and neck requires structurization of knowledge on their epidemiological and clinical manifestations.

The study objective is to optimize early diagnosis as it allows to significantly increase cancer alertness in local practitioners, oncologists, diagnosis specialists and, in turn, to decrease verification frequency in generalized disease processes. Study of clinical characteristics of lymphoproliferative disorders of the head and neck leads to increased quality of differential diagnosis.

Materials and methods. A study of lymphoproliferative disorders affecting head and neck was performed. Study material consisted of data on 174 patients hospitalized at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 1999 and 2020.

Results. Based on the current clinical and morphological classification of lymphoproliferative disorders, data on location of lesions, characteristic signs of extranodal lesions and cervical lymph nodes involvement, as well as methods of diagnosis of lymphomas of the head and neck, are presented.

Conclusion. The obtained data helps solve problems of diagnosis of lymphoproliferative disorders affecting the head and neck and serve as a basis for successful, predictable treatment of lymphomas.

Key words: lymphoma, head and neck area, diagnosis

For citation: Kamolova F.Sh., Zeynalova P.A. , Azizyan R.I. et al. Lymphoproliferative disorders affecting organs of the head and neck. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(2):12–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-12-24

Введение

Лимфомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований лимфоидной ткани и имеют различные клинические, морфоиммунологические и прогностические характеристики, а также клинические проявления. Если опухоль первично возникает в лимфатических узлах (ЛУ), расположенных вне костного мозга, то она является лимфомой. Экстранодальные лимфомы относятся к агрессивному классу лимфом. Они развиваются из лимфоидной ткани какого-либо органа. Первичные проявления заболевания не отчетливы и схожи с воспалительными процессами, в связи с чем верификация диагноза происходит только при генерализации процесса.

Опухолевый процесс может развиться в любой области головы и шеи, включая покровные ткани, орбиту, полости носа, рта, околоносовые пазухи, глотку, слюнные железы (СЖ), щитовидную железу, а также ЛУ шеи. Для выделения самостоятельных нозологических форм используются характеристики клеточного состава (морфологического субстрата) опухоли. На основании морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических признаков Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала классификацию лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). В соответствии с ней выделяют такие основные группы ЛПЗ, как В-, Т-клеточные ЛПЗ (исключая В- и Т-клеточные лейкозы) и лимфома Ходжкина (ЛХ). В- и Т/NK-клеточные ЛПЗ объединяются в одну группу – неходжкинских лимфом (НХЛ).

Достижения иммунологии, цитогенетики и молекулярной биологии позволили выделить специфические субтипы лимфом, различающиеся по клиническому течению, ответу на терапию и прогнозу. В связи с этим ВОЗ в 2017 г. предложила для клинического применения новую классификацию НХЛ, основанную на происхождении и степени нарушения дифференцировки лимфоидной клетки по принципу локализации опухолевого процесса: из лимфатических узлов (нодальные) и из лимфоидной ткани различных органов (экстранодальные). По характеру течения, степени злокачественности, темпам прогрессирования опухоли и ответу на стандартное лечение выделяют индолентные (вялотекущие), агрессивные и высокоагрессивные формы лимфом. Согласно уточненной классификации классической ЛХ, существуют следующие ее варианты: с нодулярным склерозом, типов I и II, смешанно-клеточная, обогащенная лимфоцитами, с лимфоидным истощением. Также в этой классификации выделена нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием.

Согласно данным мировой статистики, лимфомы составляют 3–5 % всех видов злокачественных опухолей [1] и 2,2–15 % злокачественных новообразований головы и шеи [2]. Заболеваемость НХЛ неуклонно растет. За последние 20 лет она увеличилась на 50 % и опередила по темпу роста заболеваемость ЛХ. Частота встречаемости НХЛ в разных странах колеблется от 1,6 до 17,1 случая на 100 тыс. населения в год у мужчин и от 0,7 до 11,7 случая – у женщин. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечаются в США, Канаде, Австрии и Израиле. В России заболеваемость НХЛ составляет 2,1–3,3 случая на 100 тыс. населения в год. Ежегодный абсолютный показатель для обоих полов – 9631 человек. Число умерших составило 4387.

Частота встречаемости ЛХ составляет 16–17 % всех лимфом, на 100 тыс. населения – 0,1–5,7 случая. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в странах Среднего Востока, Восточной Европы, США и Австрии. На долю классической ЛХ приходится 95 % всех случаев ЛХ [2, 3]. В России в 2016 г. заболеваемость

классической ЛХ составила 2–3 случая на 100 тыс. населения [2].

Обобщенные статистические данные, касающиеся первичных НХЛ и ЛХ области головы и шеи, в отечественных и зарубежных публикациях не представлены. Имеются лишь сообщения об 11–33 % случаях лимфопролиферативного поражения отдельных органов головы и шеи [4–20]. Преимущественно оно локализуется в кольце Вальдейера (носоглотка, ротоглотка, небные миндалины, основание языка), СЖ, щитовидной железе, слизистой оболочке полости рта, полости носа и придаточных пазухах носа. Стадия дифференцировки клеток, из которых состоит опухоль, и характер ее роста внутри вовлеченного в процесс ЛУ (фолликулярный или диффузный) определяют клиническую картину заболевания и прогноз. В России по сравнению с США и Западной Европой регистрируется больше диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом, характеризующихся агрессивным клиническим течением и менее благоприятным прогнозом по сравнению с другими видами лимфом. В России и за рубежом чаще всего встречаются такие подтипы ЛХ, как нодулярный склероз и ее смешанно-клеточный вариант [2]. По данным Российского регистра 2020 г., в период с 2015 по 2020 г. зарегистрированы 4512 случаев НХЛ.

Этиологическими факторами возникновения лимфом до настоящего времени считаются общие для всех опухолевых заболеваний факторы: воздействие ионизирующей радиации, химических канцерогенов, неблагоприятных условий окружающей среды. В ряде случаев прослеживается взаимосвязь влияния вирусов (человеческого Т-клеточного вируса лейкемии, вирусов Эпштейна–Барр, простого герпеса, иммунодефицита, аутоиммунных заболеваний, бактериальной инфекции и опухолевого роста [2].

Под воздействием этиопатогенетических факторов клетки иммунной системы могут подвергаться злокачественной трансформации. В данном случае особую роль играют онкогены. На любом этапе дифференцировки лимфоидные клетки могут малигнизироваться. Идентифицированы около 40 различных морфологических видов НХЛ [21], 40 % из них составляют экстранодальные лимфомы. В 11–33 % случаев поражается область головы и шеи [6]. Началом процесса является усиление экспрессии клеточного протоонкогена *c-MYC*, которая становится неконтролируемой, когда в результате реципрокной транслокации участков хромосом (содержащих локус c-MYC) при высокой экспрессии белка c-MYC клетка получает сигнал к делению. Однако утраты контроля над пролиферацией для злокачественной трансформации недостаточно. В завершении процесса играют роль патогенетические изменения в организме, связанные с ростом и метаболизмом опухоли: состояние иммунодефицита, повышенная склонность к различного рода инфекциям, иммунные реакции, обусловленные продукцией антител, направленных против антигенов собственных тканей.

Клинические проявления лимфомы и интенсивность выраженности отдельных симптомов зависят главным образом от степени дифференцировки клеток, составляющих морфологическую структуру опухоли. Индолентные лимфомы характеризуются вялотекущим течением, медленным прогрессированием и высокими показателями выживаемости, а агрессивные – быстрым прогрессированием, относительно низкими и неодинаковыми при различных видах опухоли показателями выживаемости.

Лимфоматозные поражения области головы и шеи выявляются в основном на стадии генерализации системного опухолевого заболевания. По данным литературы, в СЖ лимфомы возникают в 0,3 % случаев всех опухолей и в 2–5 % случаев опухолей СЖ [11]. У 10 % пациентов они сочетаются с сиалоаденитами, миоэпителиальными сиалоаденитами и синдромом Шегрена. В 70 % случаев процесс развивается в околоушной СЖ, примерно в 20 % – в поднижнечелюстной СЖ и менее чем в 10 % – в подъязычной и малых СЖ [1, 12]. Экстранодальная локализация наблюдается у 5 % пациентов с лимфомами СЖ [11]. В СЖ диагностируются следующие виды лимфом: диффузная крупноклеточная В-клеточная; экстранодальная В-клеточная маргинальной зоны; ассоциированная со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT); нодальная маргинальной зоны; фолликулярная [1, 14]. Первичные лимфомы составляют 0,6 % злокачественных опухолей СЖ.

Наиболее часто в СЖ развивается диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с начальными проявлениями в виде увеличения 1 ЛУ или группы ЛУ 1 области. В СЖ визуализируется смещаемая безболезненная, с четкими контурами опухоль мягкоэластической консистенции, без увеличения ЛУ шеи и других периферических ЛУ. Функция лицевого нерва обычно сохранена. Клиническая картина диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы СЖ сходна с проявлениями аденолимфомы и плеоморфной аденомы. Опухоль может иметь вид плотного несмещаемого инфильтрата СЖ с лихенизацией: резким уплотнением, усилением рисунка, нарушением пигментации кожи над ним [1], что свидетельствует о гемобластозе. Данный симптом является диагностическим критерием при дифференциальной диагностике с другими опухолями СЖ.

Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны встречается как в больших, так и в малых СЖ, уже имеющих лимфопролиферативный процесс доброкачественного характера (болезнь Микулича, лимфоэпителиальное поражение – слюнная лимфоэпителиальная лимфома). Большинство авторов не связывают злокачественную лимфому с болезнью Микулича.

Слюнная лимфоэпителиальная лимфома развивается в нормальной лимфоидной ткани слизистой оболочки (MALT) и в 80 % случаев сочетается с синдромом Шегрена. В СЖ MALT-лимфома имеет низкую степень злокачественности, безболезненное течение, долго не прогрессирует. В литературе сообщается о 12–20 случаях злокачественной лимфомы околоушной СЖ, клинически проявляющейся болью, наличием неподвижного мелкобугристого инфильтрата, метастазов в регионарных ЛУ, паралича мимических мышц у 40 % пациентов [18]. На начальном этапе опухоль имеет вид небольшого узелка размерами 1,5 × 2,0 см, пальпируемого в ткани железы. Другие клинические проявления не наблюдаются [1].

При ЛХ с поражением околоушной СЖ как варианта локальной формы лимфомы, соответствующей I клинической стадии заболевания, наблюдается одиночный плотный смещаемый не спаянный с кожей ЛУ, расположенный впереди ушной раковины, без признаков паралича мимических мышц [1].

На следующем уровне наблюдается поражение щитовидной железы, которое составляет 1–5 % всех злокачественных новообразований щитовидной железы и 1–7 % лимфом области головы и шеи [9]. В 70 % случаев развивается диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома [10], которая имеет агрессивное течение и у 60 % пациентов диагностируется в генерализованной стадии. Лимфома щитовидной железы, ассоциированная со слизистыми оболочками, встречается в 6–27 % случаев [4]. Тиреоидная лимфома в основном развивается на фоне аутоиммунного тиреоидита Хашимото [10, 22]. Считается, что аутоиммунный процесс в щитовидной железе увеличивает риск возникновения лимфом в 50 раз.

Лимфомы полости рта составляют 3 % от общего числа лимфом. Наиболее часто поражаются десна, твердое небо, слизистая оболочка щеки, язык, дно полости рта, губы [16, 18]. У 4 % пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита диагностированы НХЛ в полости рта [15].

К клиническим проявлениям лимфомы полости рта относятся безболезненное изъязвление слизистой оболочки, а при вовлечении костных структур – отек, боль, онемение тканей, подвижность зубов в очаге поражения [17, 19, 20]. У пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита риск развития НХЛ с деструктивными изменениями в области верхней челюсти и придаточных пазух носа выше в 100 раз.

Общая симптоматика включает обычные для неоплазий проявления слабости, повышенной утомляемости, а также снижение массы тела. Эти симптомы малоспецифичны. Довольно часто при развитии ЛПЗ наблюдается классическая триада симптомов: проливной пот (особенно в ночное время), немотивированный кожный зуд и снижение массы тела. Согласно данным литературы, появление 1 или нескольких названных симптомов может опережать развитие ЛПЗ на несколько лет. При классической ЛХ с нодулярным склерозом чаще всего поражаются шейно-надключичные ЛУ. Вовлечение в патологический процесс кольца Пирогова–Вальдейера наблюдается редко. У 40 % пациентов имеется выраженная общая симптоматика [3]. Зачастую опухоль не вызывает у больного никаких субъективных ощущений и может быть обнаружена случайно в ходе осмотра. Довольно часто у пациентов с ЛПЗ отмечаются такие иммунологические расстройства, как иммунная гемолитическая анемия, иммунная тромбоцитопения, волчаночноподобный синдром, вследствие чего развивается иммунологическая недостаточность. При этом возрастает риск присоединения бактериальных и вирусных инфекций.

Поражение костного мозга при лимфоме (лейкемизация) влечет за собой развитие недостаточности костномозгового кроветворения с развитием цитопении периферической крови. По данным различных авторов, в 60 % случаев в дебюте заболевания появляется безболезненная лимфаденопатия шейно-надключичной зоны. Рост опухолевых узлов может нарушать функцию близлежащих органов и вызывать их дисфункцию. Накопление опухолевой массы приводит к общему истощению организма – кахексии.

Современная диагностика лимфом представляет комплексный процесс, сочетающий сразу несколько методов исследования, основным из которых является эксцизионная биопсия с последующим иммуногенетическим анализом. Только такой подход может обеспечить точную верификацию диагноза, выбор максимально эффективного лечения и благоприятный прогноз. Не следует недооценивать значения предгоспитальной диагностики лимфомы на уровне поликлинического звена, куда впервые обращается больной. Особенно это касается пациентов с лимфомой, локализующейся в области головы и шеи. Трудности диагностики на этапе поликлинического обследования объясняются отсутствием специфических для данной патологии клинических признаков, их сходством с проявлениями опухолевых образований области головы и шеи, необходимостью дифференциальной диагностики с множеством заболеваний опухолевого и иного характера.

В настоящее время наблюдаются отсутствие онкологической настороженности у врачей общего лечебного профиля, к которым впервые обращаются больные, недостаточная информированность как пациентов, так и специалистов о возможности развития лимфом в области головы и шеи. С этим связано длительное установление диагноза, а следовательно, и позднее начало лечения. Для решения вопросов диагностики и терапии ЛПЗ данной локализации необходимо использовать мультидисциплинарный подход, предполагающий

совместные действия диагностов (рентгенологов, эндоскопистов, цитологов, гистологов, иммунологов, генетиков) и клиницистов (онкологов, онкогематологов, хирургов, оториноларингологов, стоматологов).

В связи с особенностями клинических проявлений, диагностических процедур и лечебной тактики ЛПЗ области головы и шеи, а также с небольшим количеством отечественных публикаций по данной теме мы представили свой клинический опыт диагностики и терапии лимфом этой локализации.

Материалы и методы

За период с 2000 по 2020 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России прошли диагностику 10 803 пациента. За 20-летний период были госпитализированы 10 803 пациента с лимфомой различной локализации. У 174 (1,3 %) больных с ЛПЗ наблюдалось поражение органов головы и шеи, при этом 32,7 % из них были госпитализированы за последние 2 года (2018–2020), что в основном связано с совершенствованием методов морфологической диагностики на фоне роста заболеваемости злокачественными ЛПЗ.

В исследование были включены 174 пациента с ЛПЗ области головы и шеи, госпитализированные в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 2000 по 2020 г. (76 (43,7 %) мужчин и 98 (56,3 %) женщин). Соотношение полов составило 1:1,3. Возраст пациентов варьировал от 17 до 84 лет. Средний возраст больных составил 47,4 года (медиана 47 лет). Значения этого показателя у мужчин и женщин были примерно одинаковыми: 47,6 и 47,2 года соответственно. Достоверные различия в возрасте были выявлены у пациентов с ЛХ и НХЛ (p <0,05). Средний возраст больных ЛХ составил 31,9 года. Пик заболеваемости приходился на 21–30 лет. Для НХЛ средний возраст пациентов составил 52,8 года: среди мужчин – от 31 до 70 лет, среди женщин – от 41 до 70 лет.

Критериями отбора стали локализация ЛПЗ в области головы и шеи и результаты гистологического исследования послеоперационного материала или пересмотра гистологических препаратов после проведенного ранее обследования в других лечебных учреждениях. Сбор и анализ данных проводились на базе госпитального регистра, архива отделения патологической анатомии, лаборатории клинической цитологии и поликлинического архива. Были изучены истории болезней, гистологические и цитологические материалы (стекла, блоки, заключения), записи в поликлинических картах, разработан кодификатор, в который внесен ряд основных оцениваемых информационных признаков, отвечающих задачам исследования: возраст, пол, длительность анамнеза до установления диагноза и начала лечения, клиническая и морфологическая характеристики опухолевого процесса, методы диагностики. Материал обработан с помощью метода математической статистики с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v.10.

Неходжкинская лимфома диагностирована у 13,1 % пациентов старше 70 лет. У 162 из 174 (93,1 %) больных впервые в жизни был установлен диагноз «лимфома с поражением области головы и шеи». В 12 (6,9 %) из 174 случаев наблюдались рецидивы после проведенного ранее лечения.

По результатам нашего исследования первично-множественные злокачественные новообразования в сочетании с лимфомой диагностированы в 24 (13,8 %) случаях, причем в 5 (20,9 %) случаях они были выявлены одновременно, у 11 (5,8 %) пациентов – до установления диагноза «лимфома», у 8 (33,3 %) – после этого. Среди этих заболеваний рак щитовидной железы (у 10 больных), предстательной железы (у 3 больных), меланома и рак кожи (у 4 больных), рак молочной железы (у 2 больных), тела матки (у 1 больного), почки (у 1 больного), сигмовидной кишки (у 1 больного), языка (у 1 больного), ангиосаркома ротоглотки (у 1 больного). Вторичные злокачественные поражения у 66,7 % (16/24) пациентов с ЛПЗ области головы и шеи развиваются в щитовидной железе, коже и полости рта. Анализ на поверхностный антиген вирусного гепатита (HbsAg) был положительным в 4 (2,3 %) случаях: в 1 (2,3 %) – при ЛХ, в 3 (2,3 %) – при НХЛ. У 1,5 % (2/131) больных НХЛ выявлены антитела к вирусу гепатита С (HCV), у 1,5 % (2/131) – к вирусу иммунодефицита человека. У пациентов с ЛХ сопутствующая этому заболеванию патология наблюдалась в 34,8 % (15/43) случаев, у пациентов с НХЛ – в 54,2 % (71/131). Чаще всего возникали заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенный гастрит, холецистопанкреатит) и сердечно-сосудистые заболевания, ухудшающие статус по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) по показателям распространенности опухоли и прогнозу заболевания.

С целью определения наследственной отягощенности онкологическими заболеваниями у пациентов с ЛПЗ области головы и шеи выяснены онкологический анамнез, наличие вредных бытовых и профессиональных факторов. Злокачественные новообразования у родственников отмечены у 16,1 % больных: по материнской линии – в 12 (6,9 %) случаях, по отцовской линии – в 13 (7,5 %), с обеих сторон – в 3 (1,7 %). У 83,9 % пациентов с ЛПЗ не было родственников, имеющих онкологические заболевания. У родственников по материнской линии чаще всего наблюдались ЛПЗ, по отцовской линии – ЛПЗ и другие злокачественные образования встречались с одинаковой частотой.

О курении сообщили 20,1 % пациентов. Воздействия вредных профессиональных факторов выявлено не было.

В настоящее время степень распространенности лимфом оценивается согласно рекомендациям Анн-Арбор (1974) в модификации Cotswald (1989) (см. таблицу).

Распространенность лимфом в зависимости от стадии опухолевого процесса

Prevalence of lymphomas based on tumor stage

Стадия Stage	Лимфома Ходжкина, абс. (%) (*n* = 43) Hodgkin lymphoma, abs. (%) (*n* = 43)	Неходжкинская лимфома, абс. (%) (*n* = 131) Non-Hodgkin lymphoma, abs. (%) (*n* = 131)	Всего, абс. (%) (*n* = 174) Total, abs. (%) (*n* = 174)
IA	8 (18,6)	22 (16,8)	30 (17,2)
IB	–	13 (10,0)	13 (7,5)
IIA	18 (41,9)	18 (13,7)	36 (20,7)
IIB	3 (7,0)	26 (19,9)	29 (16,7)
IIIA	6 (13,9)	7 (5,3)	13 (7,5)
IIIB	4 (9,3)	8 (6,1)	12 (6,9)
IVA	3 (7,0)	27 (20,6)	30 (17,2)
IVB	1 (2,3)	10 (7,6)	11 (6,3)

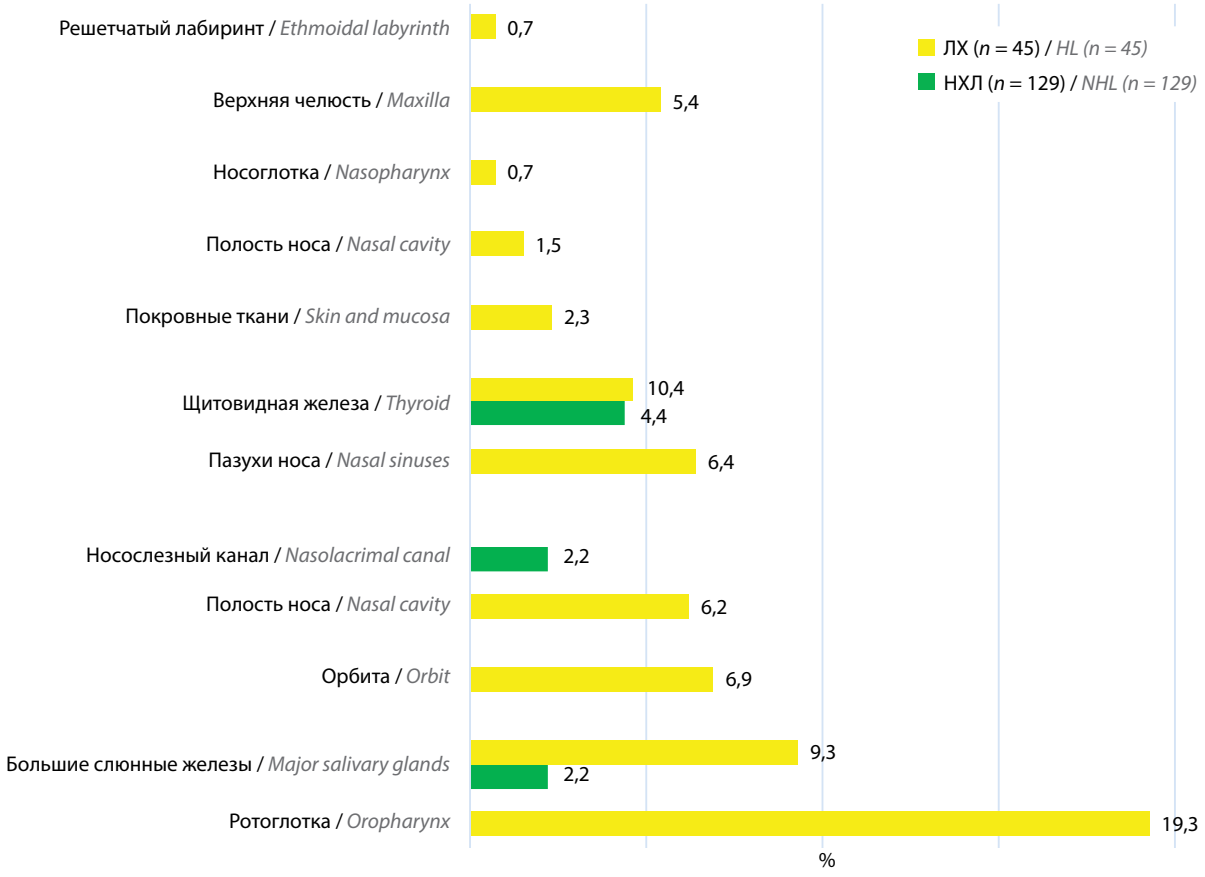
Таким образом, заболевание I–II стадии диагностировано у 67,5 % пациентов с ЛХ и у 60,4 % с НХЛ, III–IV стадии – у 32,5 и 39,6 % пациентов соответственно. Симптомы специфической интоксикации по критерию B – лихорадка выше 38 °C более 3 сут, ночные профузные поты, снижение массы тела на 10 % в течение 6 мес – наблюдались в 18,6 % случаев при ЛХ II–IV стадии и в 43,5 % случаев при НХЛ всех стадий. По критерию E у 2 (4,6 %) пациентов с ЛХ и у 21 (16,0 %) пациента с НХЛ выявлено локализованное экстранодальное поражение (I–II стадии), у 1 (2,3 %) больного с ЛХ и у 40 (30,5 %) больных с НХЛ – локализованное поражение 1 экстралимфатического органа или ткани в пределах 1 сегмента без поражения ЛУ; у 1 (2,3 %) пациента с ЛХ и у 23 (17,6 %) пациентов с НХЛ – заболевание стадии I–II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани. Симптомы специфической интоксикации по критерию S – поражение селезенки (при I–III стадиях) – наблюдались в 6 (13,9 %) случаях ЛХ и в 14 (10,7 %) случаях НХЛ; по критерию X – массивное (bulky) опухолевое поражение (очаг более 10 см по максимальному диаметру или медиастинально-торакальный индекс более 1/3) – в 1 (2,3 %) случае ЛХ и в 21 (16,0 %) случае НХЛ.

Экстранодальное поражение органов головы и шеи наблюдалось у 88 (50,5 %) из 174 пациентов с лимфомой (см. рисунок). При ЛХ оно встречалось редко. В 2 (4,6 %) случаях первичный очаг поражения находился в щитовидной железе, в 1 из них были выявлены метастазы в ЛУ шеи. У 1 пациента наблюдалось поражение носослезного канала, у 1 – больших СЖ без вовлечения ЛУ шеи. При ЛХ в 95,4 % случаев (*n* = 41) поражались ЛУ шеи различных уровней. В 39 % случаев (*n* = 16) выявлено поражение шейных, а также надключичных и медиастинальных групп ЛУ. У 9 (22 %) больных обнаружен генерализованный процесс с вовлечением ЛУ по обе стороны диафрагмы: у 7 (17,0 %) – с поражением селезенки, у 2 (4,8 %) – печени и костного мозга, сопровождающийся симптомами интоксикации (в 4 (9,7 %) случаях).

По данным нашего исследования в группе НХЛ у 65,1 % (84/129) пациентов первичный очаг находился в органах и тканях головы и шеи, у 46,5 % (60/129) наблюдалось поражение ЛУ шеи, что обусловливало трудности в интерпретации клинического диагноза на этапе амбулаторной диагностики. Частота симптомов варьировала в зависимости от характера и степени распространения заболевания. В 16 % случаев наблюдались проявления интоксикации. Наиболее часто лимфома локализовалась в небных миндалинах (в 19 случаях), корне языка, язычной валлекуле, боковой стенке глотки (в 2 случаях), околоушной СЖ (в 12 случаях), орбите (в 9 случаях), полости (в 8 случаях) и пазухах носа (в 9 случаях), слизистой верхнечелюстной пазухи (в 7 случаях), щитовидной железе (в 6 случаях), покровных тканях головы и шеи (в 3 случаях). Также данная патология была выявлена в решетчатом лабиринте (в 1 случае), носослезном канале (в 1 случае), носоглотке (в 1 случае), дне полости рта (в 1 случае), десне нижней челюсти (в 1 случае). Данные нашего исследования показывают, что у 63,0 % (53/84) пациентов с экстранодальным поражением ЛУ шеи не были вовлечены в процесс. У 36,9 % (31/84) больных наблюдался экстранодальный очаг с вовлечением шейно-надключичных ЛУ с 1 или 2 сторон. Из них у 5 пациентов был генерализованный процесс с поражением подмышечных, забрюшинных, паховых ЛУ, у 2 – с поражением желудка, у 2 – селезенки и у 2 – костного мозга.

У 50,0 % (30/60) пациентов, не имеющих экстранодального поражения, опухолевый процесс локализовался в ЛУ, расположенных по обе стороны от диафрагмы, т. е. в шейных, подмышечных, средостенных, паховых, внутрибрюшных, забрюшинных. У 50 % (15/30) из них он находился в стадии генерализации с массивным поражением селезенки, печени и костного мозга.

Клинические проявления ЛПЗ разнообразны, неспецифичны, определяются локализацией опухоли и вовлечением в процесс соседних структур. Начальный



Распределение пациентов в зависимости от локализации очага экстранодального поражения при лимфомах области головы и шеи. ЛХ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома

Patient distribution based on location of extranodal lesions in lymphomas of the head and neck. HL – Hodgkin lymphoma; NHL – non-Hodgkin lymphoma

период заболевания нередко протекает на фоне хронических воспалительных процессов или под «маской» острых респираторных заболеваний, что является одной из причин поздней диагностики. Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с ЛХ были узловые образования на шее. Симптоматика НХЛ наиболее ярко проявлялась в случаях экстранодального поражения с вовлечением ЛУ шеи различного уровня или без него в соответствии с принципом регионарного распространения заболевания.

Нами были изучены клинические особенности ЛПЗ с поражением органов головы и шеи. Лимфомы ротоглотки в основном имеют экзофитно-инфильтративный характер. Нередко наблюдается опухоль небной миндалины (в основном односторонняя), с бугристой поверхностью, размерами от 2,5 до 10 см, частично перекрывающая ротоглотку, что вызывает дискомфорт при глотании и боль в горле. Также встречаются опухоль корня языка, переходящая на язычную валлекулу, без изъязвления слизистой оболочки, и экзофит, исходящий из боковой стенки ротоглотки и перекрывающий ее просвет, что нарушало дыхание и глотание. Мы наблюдали картину лимфомы небной миндалины с распространением в гортаноглотку и прорастанием подлежащих тканей без вовлечения ЛУ шеи, сопровождающуюся такими симптомами, как осиплость, боль и удушье. При небольших размерах опухоли в миндалине (до 3–5 см) жалобы иногда отсутствуют, пациенты ощущали лишь небольшой дискомфорт при глотании. При поражении ЛУ шеи достоверно часто в патологический процесс вовлекаются ЛУ IIAB, III, IV, VAB, VI уровней, изначально на стороне первичного очага. По мере прогрессирования размеры метастатических узлов увеличиваются (более 6–10 см в диаметре), они появляются на противоположной стороне шеи, соединяются в конгломераты, сдавливают сосудисто-нервный пучок шеи и трахею.

При поражении околоушной СЖ в ней наблюдается плотная ограниченно смещаемая безболезненная опухоль размером 2,5–5 см, без пареза ветвей лицевого нерва. В 2 случаях она представляла собой несмещаемый опухолевой конгломерат в околоушно-жевательной области размером более 10 см (bulky), врастающий в кожу, мышцы, лицевой нерв, что в 1 случае вызвало паралич его ветвей с соответствующей симптоматикой. Необходимо отметить, что у 7 из 12 пациентов с данной патологией ЛУ шеи не были поражены, в остальных 5 случаях метастазы находились

в области шеи на IB, IIAB, III, IV уровнях лимфоколлектора. Очаг опухоли в зоне подчелюстной СЖ представлял собой узловое образование размером до 4 см, с увеличенным (размером до 3 см) смещаемым подбородочным ЛУ (в 1 случае), несмещаемым безболезненным инфильтратом в подчелюстной области без вовлечения в опухолевый процесс других ЛУ шеи (в 1 случае) и СЖ.

Для лимфомы полости носа, наблюдавшейся у 8 пациентов, были характерны затрудненное дыхание через носовой ход и выделения, наличие бугристой опухоли размерами 6,0 × 2,0 × 4,0 см, заполняющей носовой ход, инфильтрирующей слизистую и подслизистую оболочку носового хода, перегородку, стенки носа, с деформацией наружного носа и распространением в пазухи соответствующей стороны, орбиту, мягкие ткани лица, а также с деструкцией костей лицевого скелета. В 1 случае на IB и III уровнях шеи обнаружено увеличение ЛУ с одной стороны. При поражении носослезного канала наблюдается плотная безболезненная несмещаемая опухоль у внутреннего угла глаза, с расширением канала, распространением в полость носа, орбиту и ткани щеки.

Для лимфомы, локализующейся в верхнечелюстной и решетчатой придаточных пазухах носа, в начальный период характерны незначительные симптомы: заложенность, выделения из носа, боль в челюсти, иррадиирующая в зубы, приводящая к удалению зубов и последующему росту опухоли в лунках. В дальнейшем при распространении опухолевого процесса появляются отечность, деформация соответствующей половины лица за счет выхода опухоли за стенки пазухи в мягкие ткани щеки, область альвеолярного отростка верхней челюсти. Лимфома пролабирует в полость рта, другие пазухи носа, орбиту, разрушая костные структуры. Поражение ЛУ наблюдалось на уровнях IB, IIAB, III, IV на соответствующей поражению стороне шеи. Лимфома решетчатой пазухи клинически проявлялась поздними симптомами, указывающими на распространенный процесс: отечностью мягких тканей орбиты, экзофтальмом.

Для лимфомы орбиты характерны такие клинические проявления, как отек век, экзофтальм, диплопия, снижение остроты зрения, боль в глазу, головная боль, ретробульбарное распространение, деструкция стенок орбиты (в 2 случаях). Поражения ЛУ и интоксикации не наблюдается.

Лимфома щитовидной железы проявляется резким увеличением органа или одной из его долей. Это опухоль неоднородной структуры в виде плотного неподвижного инфильтрата, деформирующего переднюю поверхность шеи, спаянного с ЛУ шеи в основном III, IV, VAB, VI уровней в единый конгломерат, охватывающий сосуды шеи, гортань, трахею и спускающийся в передневерхнее средостение. При этом нарушается фонация, вплоть до полной потери голоса, наблюдается затруднение дыхания с признаками дыхательной недостаточности, требующей неотложных мер. Похожая симптоматика характерна и для медиастинальной локализации лимфомы, которая наблюдалась в 2 случаях: охриплость, припухлость и сглаженность яремной ямки, выраженная и нарастающая одышка, наличие плотного опухолевого инфильтрата в проекции щитовидной железы без четких границ, синдрома медиастинальной компрессии (расширение подкожных вен шеи и передней грудной стенки). Лимфатические узлы надключичных областей небольшие (размером до 1,5 см), в средостении определяется массивный опухолевый конгломерат на уровне позвонков C_7–T_8, отделов шейно-грудного позвонка.

Редко встречаются лимфома десны (1 случай), нижней челюсти (в виде безболезненного уплотнения, с невралгическими болями, потерей чувствительности слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти, ретромолярной зоны, щеки, губы, подбородка, дна полости рта (1 случай) с массивным инфильтратом (bulky) тканей дна полости рта и метастазами в ЛУ шеи. Лимфоматозное поражение покровных тканей наблюдалось у 3 пациентов: в 1 случае оно локализовалось в затылочной области, в 1 – в околоушно-жевательной области, в 1 – в шейно-надключичной зоне боковой поверхности шеи. Оно представляло собой изъязвленный опухолевый инфильтрат, прорастающий в подлежащие ткани (без поражения ЛУ шеи).

Диагностика лимфом области головы и шеи наряду с другими злокачественными опухолями до настоящего времени представляет определенные трудности, несмотря на возможность визуализации патологического процесса. Обычно с первыми симптомами ЛПЗ области головы и шеи пациенты обращаются к специалистам общей лечебной сети. Так, 21,3 % наших больных обратились к терапевту, 16,7 % – к стоматологу, 16,7 % – к оториноларингологу, 6,9 % – к офтальмологу, 2,3 % – к неврологу. При осмотре у 6,9 % пациентов заподозрено ЛПЗ.

Анализ анамнеза пациентов показал, что период от первых клинических проявлений болезни до установления диагноза колебался от 1 до 136 мес (в среднем от 9,6 до 18,1 мес). В течение 3 мес обратились к врачу по месту жительства 53,2 % больных, в течение 12 мес – 36,1 %, в течение 5–10 лет – 10,6 %. Таким образом, ранняя диагностика была проведена только половине пациентов. Причинами этого были позднее обращение к специалисту из-за неверной оценки своего состояния (вирусная инфекция, аллергическая реакция, синдром хронического недомогания, имитирующий симптомы интоксикации, хронические тонзиллит, ринит, синусит), отсутствие онкологической настороженности у больных и практикующих врачей. Сорока девяти из 174 (28,2 %) пациентов был поставлен неверный

диагноз, 38 (77,5 %) из них проведено неадекватное лечение, включая хирургическое (удаление опухоли, экстракция зубов, тонзиллэктомия). Наш анализ подтверждает недостаточную информированность специалистов поликлинического звена общего профиля о возможности развития ЛПЗ в области головы и шеи и необходимость повышения своих знаний в области онкологии, в частности онкогематологии. Задача врача, проводившего обследование пациента при возникновении подозрения на ЛПЗ, – направить его в профильный стационар для своевременного установления правильного диагноза.

Анатомо-топографические особенности области головы и шеи, многообразие морфологических типов ЛПЗ свидетельствуют о необходимости применения мультидисциплинарного подхода к диагностике данной патологии. Традиционно для выявления и уточнения распространенности опухолей, локализованных в различных зонах головы и шеи, в том числе при ЛПЗ и в онкогематологии, применяют клинический, морфологический, эндоскопический и лучевые методы. Клинический метод включает сбор жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, пальпацию зон головы, лица, шеи и различных групп периферических ЛУ, а также печени, селезенки, определение статуса по шкале ECOG, проведение анализов крови.

В нашем исследовании у 46,4 % пациентов с ЛХ статус по шкале ECOG соответствовал 0 баллов, у 42,0 % – 1 баллу, у 9,3 % – 2 баллам, у 2,3 % – 3 баллам, у 21,4 % больных с НХЛ – 0 баллов, у 42,8 % – 1 баллу, у 16,8 %. – 2 баллам, у 14,5 % – 3 баллам, у 2,3 % – 4 баллам. Клиническими признаками ЛПЗ области головы и шеи являются общая интоксикация, увеличение регионарных ЛУ, наличие опухолевого очага того или иного органа головы и шеи, расположенного в 20 анатомических частях органов, проявляющегося симптомами, характерными для злокачественных новообразований этих локализаций и не являющимися специфическими для ЛХ и НХЛ. Обычно исходной точкой диагностического поиска является обнаружение немотивированного увеличения ЛУ. В этом случае в течение месяца необходимо выполнить пункционную биопсию ЛУ.

Морфологическое исследование является основным методом, позволяющим поставить диагноз ЛПЗ. Гистологическое изучение материала проводилось в соответствии с международной гистологической классификацией опухолей ВОЗ 2017 г. Диагностический материал получен путем открытой биопсии у 63,7 % пациентов, хирургической операции – у 23,6 %, эндоскопического исследования с биопсией – у 20,6 %, трепанобиопсии ЛУ шеи – у 8,0 %. Однако у 10,3 % больных биопсия была выполнена повторно в связи с недостаточным количеством материала. Биоптат должен быть размером не менее 1,5 см. Биопсия по месту жительства в районных поликлиниках и стационарах выполнена 94 из 174 (54,0 %) пациентов.

Цитологическое исследование как один из методов морфологической долечебной диагностики очень важен на 1-м этапе обследования пациента. Оно дает возможность заподозрить или установить диагноз «лимфома». Цитологическое исследование проводилось путем либо тонкоигольной аспирационной биопсии, пунктата из опухоли или увеличенных ЛУ, либо получения отпечатков с биопсийного материала. Пункция ЛУ, находящихся в непосредственной близости от сосудов шеи, выполнялась под визуальным ультразвуковым контролем. Цитологическое исследование проведено 96,6 % пациентов. В связи со сложностью морфологической интерпретации результаты во многих случаях бывают малоинформативны. Необходимо дифференцировать ЛПЗ и солидные злокачественные опухоли других форм, локализующиеся в области головы и шеи, а также метастазы рака из невыявленного первичного очага.

Диагностическую точность цитологического исследования оценивали путем сравнения его результатов с данными гистологического исследования. Совпадение цитологического и гистологического диагнозов отмечено в 51,8 % случаев (n = 168): в 50,4 % случаев НХЛ и в 56,1 % случаев ЛХ. У 9,5 % пациентов (у 11,0 % с НХЛ и у 4,9 % с ЛХ) гистологическое исследование позволило уточнить вид лимфом. Расхождение данных цитологического и гистологического исследований наблюдалось в 38,7 % случаев: у 38,6 % больных с НХЛ и 39 % больных с ЛХ. С помощью цитологического метода в 24 (14,3 %) случаях диагностированы другие злокачественные новообразования.

Иммуногистохимическое исследование является одним из главных методов морфологической дифференциальной диагностики различных типов лимфом и других злокачественных опухолей.

Иммунофенотипирование проводится с помощью иммуноцитохимического метода или с использованием проточной цитофлуориметрии. Молекулярно-генетические методы – флуоресцентная гибридизация (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) и ПЦР – позволяют объективизировать информацию, фиксируемую визуально при распознавании лимфом. Частота совпадений результатов иммуногистохимического и гистологического исследований составила для ЛХ 100 %, а расхождение их диагнозов при НХЛ наблюдалось в 28,1 % случаев. С помощью иммуногистохимического исследования в 33,1 % случаев были определены морфологические типы, в 38 % случаев – подтвердился гистологический диагноз.

Иммунофенотипирование опухолевых клеток с использованием широкой панели моноклональных антител выполнено 114 пациентам: 20 (17,5 %) с ЛХ и 94 (82,5 %)

с НХЛ. В основном выявлены классические гистологические типы ЛХ. Они обнаружены у 90,7 % больных. Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием обнаружена у 9,3 % пациентов. Основным гистологическим типом НХЛ является диффузная В-крупноклеточная лимфома. Она обнаружена в 47,3 % случаев. Фолликулярная лимфома выявлена у 13,2 % пациентов, лимфома маргинальной зоны – у 13,2 %, нодальная Т-клеточная лимфома назального типа – у 4,7 %, анапластическая крупноклеточная лимфома – у 4,7 %, периферическая Т-клеточная лимфома – у 2,3 %, мелкоклеточная В-лимфома – у 2,3 %, плазмобластная лимфома – у 1,6 %, лимфоцитарная лимфома – у 1,6 %, Т-клеточная лимфома без определения типа – у 1,6 %. Таким образом, в 91,5 % случаев обнаружены лимфомы В-клеточного типа, а в 8,5 % – Т-клеточная лимфома. У 7 (5,4 %) пациентов тип заболевания определить не удалось.

Эндоскопическое исследование выполняется всем пациентам с подозрением на ЛПЗ с целью поиска экстранодальных очагов поражения в верхних дыхательных путях, полости рта, носо-, рото-, гортаноглотке, желудке. В процессе лечения контролируется визуальная картина этих очагов с целью оценки результатов и профилактического наблюдения. Эндоскопический осмотр является единственно возможным методом визуального подтверждения раннего рецидива в фазе минимального поражения слизистой оболочки с вероятностью выполнения биопсии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводится в процессе первичной амбулаторной диагностики для выявления поражения ЛУ (поверхностных и глубоких) и экстралимфатических очагов в органах головы, шеи и брюшной полости. Современные методики трехмерного УЗИ (УЗ-томографии) имеют практически 100 % чувствительность при обнаружении поражений регионарных ЛУ области головы и шеи.

Поражение ЛУ шеи диагностировано у 42 (97,7 %) пациентов с ЛХ и у 91 (69,5 %) пациента с НХЛ. Выход опухоли за пределы капсулы узла с фиксацией к окружающим тканям с последующей их инфильтрацией наблюдался в 73,3 % случаев ЛХ и в 62 % случаев НХЛ. С помощью допплеровского картирования удалось определить инвазию магистральных сосудов (внутренней яремной вены, сонной артерии) и прорастание опухоли в трахею, мышцы и кожу шеи у 15,5 % пациентов с ЛХ и у 24,8 % пациентов с НХЛ, у которых также были поражены возвратный нерв, рото- и гортаноглотка, орбита, головной мозг, пищевод и дно полости рта. В ходе УЗИ у 13 (28,8 %) больных с ЛХ ($n = 45$) и у 21 (16,2 %) с НХЛ ($n = 129$) выявлено поражение периферических ЛУ, расположенных вне области головы и шеи. С помощью УЗИ брюшной полости у 23 (13,2 %) пациентов из 174 было обнаружено вовлечение в патологический процесс внутрибрюшных ЛУ и органов-мишеней: селезенки – в 21 (12,0 %), печени – в 6 (3,5 %), желудка – в 2 (1,2 %) случаях.

В настоящее время основными методами диагностики лимфом области головы и шеи являются лучевые методы. Визуализация опухолей с помощью компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) обеспечивает возможность точного определения границ опухолевого поражения, распространенности первичной опухоли (стадии процесса), выбора адекватной тактики лечения и оценки его результатов.

Получение многоплоскостного изображения обеспечивает пространственную ориентацию и бóльшую наглядность. В ходе МРТ/КТ-исследований у 9,0 % пациентов с ЛХ и у 43 % больных НХЛ выявлено прорастание опухоли в полость черепа, придаточные пазухи носа, мягкие ткани лица, глазницу, крылонебную и подвисочную ямки. Чувствительность МРТ в случае ЛПЗ органов и тканей головы и шеи составляет 77,1 %, специфичность – 97,8 %, точность – 87,7 %, прогностическая ценность положительного результата – 97,0 %, отрицательного результата – 82,1 %.

В нашем исследовании всем пациентам с ЛПЗ в плановом порядке было проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки (КТ/МРТ). В его ходе у 27 (60,0 %) пациентов с ЛХ выявлено поражение ЛУ средостения, у 2 (4,4 %) из них – в сочетании с поражением легких. Поражение ЛУ средостения диагностировано у 18 (14,0 %) больных с НХЛ, у 4 (3,1 %) из них – в сочетании с поражением легких. В 4 (3,1 %) случаях обнаружено только поражение легких. Согласно полученным данным, поражение ЛУ средостения больше характерно для ЛХ, чем для НХЛ.

Высокоинформативным методом диагностики является также позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ, всего тела с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой. Она проводится как на этапе первичного обследования, так и для контроля и оценки результатов лечения. На этапе первичного обследования результаты ПЭТ/КТ (как положительные, так и отрицательные) имеют высокую точность. Они позволяют определить локализацию очагов поражения, распространенность опухолевого процесса и выбрать оптимальную тактику лечения. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ, проведена 27 % пациентов.

Для оценки распространенности процесса всем больным выполнена пункция костного мозга. По данным трепанобиопсии его поражение выявлено в 20,7 % случаев.

Результаты

По данным Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, в последние годы отмечен рост заболеваемости злокачественной

лимфомой с локализацией поражения в области головы и шеи. Основной проблемой является несвоевременная постановка диагноза на всех этапах поликлинического и госпитального обследования пациентов. К моменту установления диагноза распространенный процесс выявлен в 39,7 % случаев (в 20,7 % случаев – с поражением костного мозга и в 31,6 % – с лимфоидной генерализацией). Причинами такой ситуации служат незнание онкогематологической патологии практикующими специалистами поликлинического звена общей лечебной сети, отсутствие характерной для лимфомы специфической клинической картины, отличающейся от клинической картины других злокачественных новообразований этой локализации, позднее обращение к врачу. Только 9,2 % пациентов были направлены к онкологу по месту жительства или в научно-консультативное отделение Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина с диагнозом «лимфома», остальным был поставлен диагноз «рак» или «метастазы рака из невыявленного первичного очага». Длительность до установления диагноза в среднем составила 9,6 мес, 36,9 % пациентам окончательный диагноз был поставлен в течение 136 мес.

Пациенты с ЛХ и НХЛ, принявшие участие в нашем исследовании, имели гендерно-возрастные особенности. У 95,4 % больных с ЛХ наблюдалось поражение ЛУ шеи разного уровня, у 9,7 % – симптомы интоксикации, у 9,2 % – формирование экстранодального очага, у 39 % – сочетанное поражение надключичных и медиастинальных ЛУ, у 22 % – генерализованный процесс с вовлечением ЛУ по обе стороны диафрагмы. Клиническая картина НХЛ была более выраженной в области головы и шеи. У 65,1 % пациентов наблюдались экстранодальные поражения (у 28,5 % из них – без поражения шейных ЛУ), у 16,0 % – симптомы интоксикации при массивном опухолевом поражении, приводящие к ургентным ситуациям. В 46,5 % случаев НХЛ встречалось вовлечение в патологический процесс шейных ЛУ (в 50 % из них – по обе стороны диафрагмы).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о проблемах диагностики лимфом на госпитальном уровне, несмотря на использование современного алгоритма диагностических процедур, главными из которых являются морфологическое исследование биоптата опухоли с последующим иммуногистохимическим или цитогенетическим исследованием. Расхождение результатов гистологического и цитологического исследований наблюдается в 38,7 % случаях, что свидетельствует о необходимости совершенствования методических подходов и технических решений в целях повышения уровня морфологической диагностики. Трудности данной диагностики госпитализированных в клинику пациентов стали причиной выполнения необоснованных хирургических операций (в 23,6 % случаев), а также неадекватного консервативного лечения. Расхождение результатов иммуногистохимического и гистологического исследований наблюдалось в основном в случаях НХЛ (33,1 %), что свидетельствует о необходимости применения иммуногистохимического исследования как уточняющего метода диагностики. Анализ ошибок морфологической диагностики указывает на необходимость более широкого применения молекулярно-генетических методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пачес А.И., Таболиновская Т.Д. Злокачественные лимфомы. В кн.: Опухоли слюнных желез. М.: Практическая медицина, 2009. С. 359–364. [Paches A.I., Tabolinovskaya T.D. Malignant lymphomas. In: Tumors of the salivary glands. Moscow: Practical Medicine, 2009. Pp. 359–364. (In Russ.)].
2. Гранов А.М., Ильин Н.В. Лимфомы: научно-практ. издание. СПб.: ФГУ «РНЦРХТ», 2010. 272 с. [Granov A.M., Il'in N.V. Limfomy. scientific and practical publication. Saint Petersburg: Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, 2010. 272 p. (In Russ.)].
3. Azarpira N., Ashraf M.J., Khademi B. Non-Hodgkin's lymphoma of the tongue presenting as an ulcerative lesion. Middle East J Cancer 2011;2(3–4):125–8.
4. Cancer: principles and practice of oncology. Ed. by V.T. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. 9th edn. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. Pp. 729–780.
5. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg's S.A. Cancer Principles & Practice of oncology. 11th ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Rong, Sydney, Tokyo, 2019. Available at: https://www.wolterskluwer.com/en/know/cancer-principles-and-practice-of-oncology.
6. Derringer G.A., Thompson L.D., Frommelt R.A. et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. Am J Surg Pathol 2000;24(5):623–39. DOI: 10.1097/00000478-200005000-00001.
7. Eisenbud L., Sciubba J., Mir R., Sachs S.A. Oral presentations in non-Hodgkin's lymphoma: a review of thirty-one cases. Part II. Fourteen cases arising in bone. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984;57(3):272–80. DOI: 10.1016/0030-4220(84)90183-x.
8. Dispenza F., Cicero G., Mortellaro G. et al. Primary non-Hodgkins lymphoma of the parotid gland. Braz J Otorhinolaryngol 2011;77(5):639–44. DOI: 10.1590/s1808-86942011000500017.
9. Levine A.M. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. Review Semin Oncol 2000;27(4):442–53.
10. Corti M., Villafañe M., Bistmans A. et al. Primary extranodal non-hodgkin lymphoma of the head and neck in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study of 24 patients in a single hospital of infectious diseases in Argentina. Int Arch Otorhinolaryngol 2014;18(3):260–5. DOI: 10.1055/s-0034-1373782.

11. Gupta N., Nijhawan R., Srinivasan R. et al. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma: a report of ten cases. Cytojournal 2005;2:21. DOI: 10.1186/1742-6413-2-21.
12. Paras C.A., Salpin A.P., Veloso J.D. Primary thyroid lymphoma. Philip J Otolaryngol 2012;27:38–40.
13. Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W.F., Toro J.R. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. Blood 2009;113(21):5064–73. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184168.
14. Kini R., Saha A., Naik V. Diffuse large B-cell lymphoma of mandible: a case report. Case Reports Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009;14(9):e421–4.
15. Samanta M., Ratha B., Mallik A.K., Mishra M. Disseminated non-Hodgkin's lymphoma presenting as unilateral parotid gland enlargement with facial nerve palsy. Med J DY Patil Univ 2014;7:683–5.
16. Castellano S., Carbone M., Carrozzo M. et al. Onset of oral extranodal large B-cell non-Hodgkin's lymphoma in a patient with polycythemia vera: a rare presentation. Case Reports Oral Oncol 2002;38(6):624–6. DOI: 10.1016/s1368-8375(01)00099-9.
17. Sikorowa L., Meyzowa J.W. Mucoepidermoid tumor. In: Salivary Gland Tumors. New York – Oxford. P. 130–146.
18. Bondi R., Carcangiu M.L., Santucci M. Il tumore mucoepidermoide delle ghiandole salivari Mucoepidermoid tumor of the salivary glands. Arch De Vecchi Anat Patol 1977;62(1):117–26.
19. Thieblemont C., Mayer A., Dumontet C. et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease J Clin Endocrinol Metab 2002;87(1):105–11. DOI: 10.1210/jcem.87.1.8156.
20. Thieblemont C., Bastion Y., Berger F. et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. J Clin Oncol 1997;15(4):1624–30. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.4.1624.
21. Knowles' Neoplastic Hematopathology. Ed. by A. Orazi, K. Foucar, D.M. Knowles, L.M. Weiss. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. Pp. 354–384.
22. Longo F., De Maria G., Esposito P., Califano L. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible. Report of a case. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33(8):801–3. DOI: 10.1016/j.ijom.2003.12.003.

Вклад авторов

Ф.Ш. Камолова: анализ первичной медицинской документации пациентов, статистическая обработка полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, выполнение операции, наблюдение пациентов;
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием, анализ публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
Ю.В. Алымов: экспертная оценка данных, научное консультирование;
Р.И. Азизян: научное консультирование, анализ и интерпретация данных, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
А.А. Ахундов: анализ и интерпретация данных, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
И.А. Задеренко: научное редактирование, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
М.В. Болотин, Д.К. Стельмах: обработка материала, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
В.И. Сокорутов, В.Т. Циклаури, И.М. Гельфанд: выполнение операций, наблюдение за пациентами;
К.Д. Илькаев: выполнение первичных диагностических процедур, выборка первичных пациентов;
М.Б. Пак, А.В. Игнатова: научное консультирование, выполнение операций, наблюдение за пациентами;
Ф.М. Аббасбейли, А.Э. Рапортинова, Г.Ш. Бердигылыджова: выполнение диагностических процедур.

Authors' contributions

F.Sh. Kamolova: analysis of patients medical documentation, statistical analysis, review of publications on the article topic, article writing, surgery, patients monitoring;
P.A. Zeynalova: development of research design, scientific supervision, review of publications on the article topic, data analysis, scientific article editing;
Yu.V. Alymov: expert evaluation of data, scientific supervision;
R.I. Azizyan: scientific supervision, data analysis and interpretation, surgery, patients monitoring;
A.A. Akhundov: data analysis and interpretation, surgery, patients monitoring;
I.A. Zaderenko: scientific editing, surgery, patients monitoring;
M.V. Bolotin, D.K. Stelmakh: data analysis, surgery, patients monitoring;
V.I. Sokorutov, V.T. Tsiklauri, I.M. Gelfand: surgery, patients monitoring;
K.D. Il'kaev: primary diagnostic procedures performing, primary patient selection;
M.B. Pak, A.V. Ignatova: scientific supervision, surgery, patients monitoring;
F.M. Abbasbeyli, A.E. Raportinova, G.Sh. Berdigylyjova: diagnostic procedures performing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.Ш. Камолова / F.Sh. Kamolova: https://orcid.org/0000-0002-6832-9780
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: https://orcid.org/0000-0003-1564-424X
Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: https://orcid.org/0000-0002-6851-9867
Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: https://orcid.org/0000-0002-4046-1894
А.А. Ахундов / A.A. Akhundov: https://orcid.org/0000-0002-9543-990X
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: https://orcid.org/0000-0003-0183-4827
М.В. Болотин / M.V. Bolotin: https://orcid.org/0000-0001-7534-6565
Д.К. Стельмах / D.K. Stelmakh: https://orcid.org/0000-0002-6178-2777
К.Д. Илькаев / K.D. Il'kaev: https://orcid.org/0000-0002-2622-5663X
В.Т. Циклаури / V.T. Tsiklauri: https://orcid.org/0000-0002-3090-695X
И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: https://orcid.org/0000-0002-4496-6128
М.Б. Пак / M.B. Pak: https://orcid.org/0000-0003-4546-0011
А.В. Игнатова / A.V. Ignatova: http://orcid.org/0000-0002-6796-0968
А.Ф. Бацев / A.F. Bacev: https://orcid.org/0000-0002-1794-7247

В.И. Сокорутов / V.I. Sokorutov: https://orcid.org/0000-0002-4124-2925
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: https://orcid.org/0000-0002-2359-0547
Г.Ш. Бердигылыджова / G.Sh. Berdigylyjova: https://orcid.org/0000-0002-0141-6353

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 31.01.2022. **Принята к публикации:** 25.02.2022.
Article submitted: 31.01.2022. **Accepted for publication:** 25.02.2022.