

ПЕРВИЧНЫЕ ЭКСТРАНОДАЛЬНЫЕ НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Корень Т.А., Шепетько М.Н., Жемло В.М.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье представлены результаты анализа заболеваемости и смертности 446 пациентов с первичными экстранодальными неходжжинскими лимфомами. Определены наиболее частые локализации опухоли и морфологические варианты. Проведена оценка выживаемости в зависимости от морфологической формы и локализации опухоли.

Установлено, что наиболее частыми морфологическими вариантами первичных экстранодальных неходжжинских лимфом явились: диффузная лимфома из крупных В-клеток, МАЛТ-лимфома и грибовидный микоз; преобладала локализация с поражением органов ЖКТ, преимущественно желудка, а также челюстно-лицевой области, кожи и головного мозга. Наиболее неблагоприятным является прогноз при первичном поражении головного мозга.

Ключевые слова: первичные экстранодальные неходжжинские лимфомы, локализация, морфологические варианты, выживаемость.

Введение. Неходжжинские лимфомы (НХЛ) — гетерогенная группа опухолей, возникающих из различного типа клеток лимфоидной ткани и различающихся по ряду клинических, цитоморфологических, иммунологических и молекулярно-генетических признаков [1]. В настоящее время в мире проживает более 750 тыс. человек, у которых подтвержден диагноз одной из форм НХЛ. Ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев заболевания, что составляет 2,8% всех злокачественных новообразований, и 170 тыс. человек умирают от этой патологии [5]. В Республике Беларусь в 2014 г. заболеваемость НХЛ составила 7,5 случаев на 100 тыс. населения, а смертность — 3,7 [4].

В большинстве случаев НХЛ проявляется первичным поражением периферических или висцеральных лимфатических узлов (нодальные лимфомы), однако в последние годы увеличивается количество пациентов с экстранодальными НХЛ [2]. Первичные экстранодальные неходжжинские лимфомы (ПЭНХЛ) — это клинический вариант заболевания с исходным локализованным поражением органов и тканей вне лимфатических узлов при условии выявления единственного экстранодального опухолевого очага или в сочетании с последующим вовлечением в процесс лимфатических узлов и/или других органов [3]. По данным литературы, наиболее часто первично опухолевый процесс возникает в органах желудочно-кишечного тракта (24,3%), кольце Пирогова–Вальдейера (19,4%) и головном мозге (10%) [6].

Цель работы — анализ заболеваемости и смертности пациентов с ПЭНХЛ в г. Минске, выявление наиболее частых первичных локализаций опухоли, гистологических форм, оценка выживаемости при наиболее частых морфологических вариантах заболевания и при различной локализации первичного процесса.

Материалы и методы. В исследование включены 446 пациентов с ПЭНХЛ, которые были взяты на учет в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» с 2010 по 2015 гг. Диагноз устанавливался в соответствии с классификацией REAL (1994) и ВОЗ (2001) на основании морфологического и иммуногистохимического исследований. Стадирование осуществлялось согласно классификации Ann Arbor. Общая выживаемость рассчитывалась от момента установления диагноза до смерти от любой причины или даты последнего осмотра. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакетов компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. За 2010–2015 гг. в учреждении здравоохранения «Минский городской клинический онкологический диспансер» было зарегистрировано 1055 случаев НХЛ, из них первичная экстранодальная локализация установлена у 446 (42,3%) пациентов. Возраст пациентов с ПЭНХЛ варьировал от 7 до 93 лет, в среднем составил 62 ($\pm 5,3$) года. Заболевание выявлено у 77 (17,3%) пациентов младше 50 лет, лиц старше 80 лет было 75 (16,8%), большая часть пациентов была в возрасте от 50 до 80 лет. Заболеваемость ПЭНХЛ у мужчин несколько ниже, чем у женщин; соотношение женщин и мужчин — 1,3:1.

Наиболее частой первичной локализацией опухоли были органы желудочно-кишечного тракта (28,3%) со значительным преобладанием среди них желудка (77% всех случаев поражения желудочно-кишечного тракта). Лидирующие позиции заняли также лимфомы челюстно-лицевой зоны, включающей носо-, рото-, гортаноглотку, пазухи носа и миндаины (15,5%), кожи (11%), головного мозга (9,9%), реже опухоль возникала в орбите, мягких тканях, щитовидной железе, селезенке, костях, легких, яичках (таблица). Выявлены единичные пациенты с локальным поражением слюнных желез, почек, печени, тимуса, молочных желез, сердца, яичников и матки. Вовлечение более одного экстралимфатического органа отмечено у 16 человек. Одновременное поражение экстранодального органа и лимфатических узлов имело место почти у половины пациентов (45,7%).

Таблица — Первичная локализация ПЭНХЛ

Локализация опухоли	Число пациентов n	%
Желудок	97	21,8
Челюстно-лицевая зона	69	15,5
Кожа	49	11
Головной мозг	44	9,9
Кишечник	29	6,5
Орбита	19	4,3
Щитовидная железа	19	4,3
Мягкие ткани	16	3,6
Селезенка	16	3,6
Легкие	14	3,1
Яичко	14	3,1
Кости	11	2,5
Слюнные железы	7	1,6
Почки	6	1,3
Яичники и матка	3	0,7
Молочная железа	3	0,7
Печень	3	0,7
Поджелудочная железа	3	0,7
Вилочковая железа	3	0,7
Сердце	3	0,7
Надпочечники	2	0,4
Поражение более одного экстранодального органа	16	3,6
Всего	446	100

У женщин чаще, чем у мужчин, встречались опухоли желудка (62,2%), головного мозга (66,7%), орбиты (85%), миндалин (70,8%) и щитовидной железы (78,9%). Поражение кишечника преобладало у мужчин (64,3%).

У молодых пациентов в возрасте до 30 лет ($n = 23$) самой частой локализацией были органы ЖКТ — желудок и слепая кишка ($n = 9$). У лиц 80 лет и старше ($n = 75$) чаще встречались лимфомы челюстно-лицевой зоны ($n = 27$).

В анализируемой группе большинство пациентов имели ранние стадии опухолевого процесса — заболевание в I стадии выявлено у 38,6%, во II — у 28,9%, в III — у 10,2%, в IV — у 22,3% пациентов. Общие симптомы (В-симптомы) сопровождали клиническую картину у каждого третьего — в 28,2% случаев.

Морфологический спектр ПЭНХЛ весьма разнообразный. В-клеточные лимфомы встречались значительно чаще Т-клеточных — 81,8% (n = 365). Преобладали лимфомы высокой степени злокачественности — 76,2% (n = 340), лимфомы низкой степени злокачественности имели место в 14,3% случаев (n = 64), остальные отнесены к лимфомам промежуточной средней степени злокачественности.

Среди лимфом высокой степени злокачественности наиболее распространенной гистологической формой была диффузная лимфома из крупных В-клеток (ДВККЛ) — 89,7%, периферическая Т-клеточная лимфома составила 7,6%, лимфома Беркитта — 2,6%, анапластическая крупноклеточная и лимфома из Т-клеток предшественников — по 1,2%, лимфома зоны мантии и лимфома из В-клеток предшественников — по 0,6%. Среди лимфом низкой степени злокачественности преобладали два варианта — МАЛТ-лимфома (51,5%) и грибовидный микоз (32,8%), реже встречалась диффузная моноцитотидная (15,6%), лимфоплазмоцитарная (3,1%) и лимфома из малых лимфоцитов (1,6%). Все лимфомы средней степени злокачественности были представлены фолликулярной НХЛ. МАЛТ-лимфомы (n = 33) чаще локализовались в желудке (n = 17), реже — в орбите (n = 6), в 3 случаях в легких, в 2 случаях в слонных железах, а также в кишечнике — слепой, подвздошной и 12-перстной кишке. Опухоль Беркитта (n = 9) у 2 пациентов поражала желудок, у 2 — ободочную кишку, у остальных — носоглотку, мягкие ткани, яичники, позвонки, головной мозг.

Метахронные первично-множественные опухоли диагностированы у 62 (13,9%) пациентов. Чаще всего лимфома встречалась как вторая опухоль после лечения рака кожи, молочной и предстательной желез.

Специальное противоопухолевое лечение проведено 316 пациентам, при этом полихимиотерапия, в т. ч. с использованием моноклональных антител, применялась у 108 пациентов (34,2%), операция с последующей полихимиотерапией — у 105 (32,2%), операция в сочетании с химиолучевым лечением — у 7 (2,2%), операция с лучевой терапией — у 12 (3,8%) химиолучевое лечение — у 76 (24,0) и лучевая терапия — у 8 (2,5%). Выбор метода лечения определялся вариантом лимфомы и степенью ее злокачественности, локализацией процесса, стадией, клиническими проявлениями, прогностическими факторами риска. Хирургическое вмешательство выполнялось при осложненных лимфомах желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация, стеноз или кишечная непроходимость), а также при локализации опухоли в головном мозге, при единственном очаге поражения в селезенке, костях и мягких тканях в первую очередь с диагностической целью.

Эффективность лечения оценена следующим образом: полная ремиссия достигнута в 125 случаях (40,1%), частичная ремиссия — в 75 (23,7%). У 106 (33,5%) пациентов возникло прогрессирование опухолевого процесса в течение ближайшего времени после окончания лечения, 10 пациентов лечение не завершили по разным причинам.

Лучшие результаты лечения достигнуты при грибовидном микозе (полная ремиссия в 61,1% случаев) и при МАЛТ-лимфоме (полная ремиссия в 54,5%). Наиболее высокий процент прогрессирования опухолевого процесса отмечен при периферической Т-клеточной лимфоме — 62,5%.

За период наблюдения погибло 42,3% пациентов. Причинами летальных исходов явились: прогрессирование опухолевого процесса у 149 человек (78,8%), сопутствующие заболевания — у 33 (17,6%), другой опухолевый процесс — у 5 (2,6%). В одном случае к смертельному исходу привело осложнение противоопухолевого лечения. У 7,2% пациентов диагноз был установлен посмертно.

Проанализирована выживаемость пациентов исследуемой группы методом множественной оценки Каплан–Мейера. Медиана выживаемости составила 35,6 мес. (рисунок 1).

При оценке выживаемости наиболее агрессивных лимфом установлено, что наихудшая выживаемость у пациентов с ПЭНХЛ головного мозга — практически все погибают в течение 20 мес. от момента постановки диагноза. При других более частых локализациях лимфом — челюстно-лицевой зоны и желудочно-кишечного тракта — после 4 лет, когда умирает до 60% пациентов, выживаемость практически стабилизируется (рисунок 2).

Из двух наиболее часто встречающихся морфологических вариантов — ДВККЛ и Т-клеточной периферической лимфоме — выживаемость при первой опухоли существенно хуже (рисунок 3).

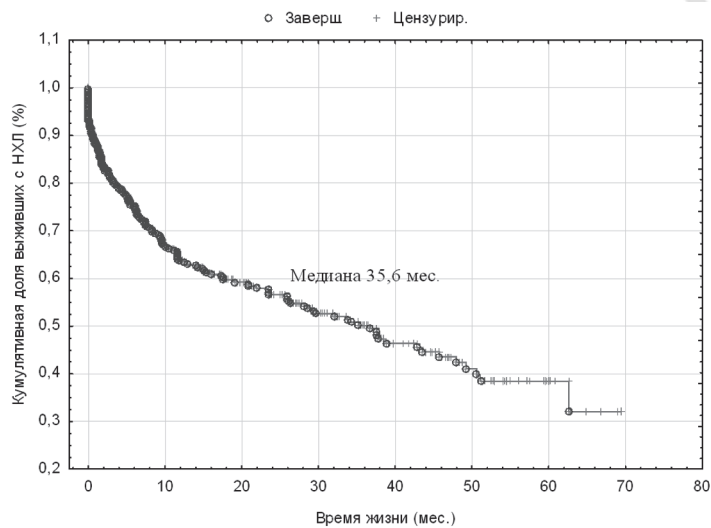


Рисунок 1.— График общей выживаемости пациентов с НХЛ

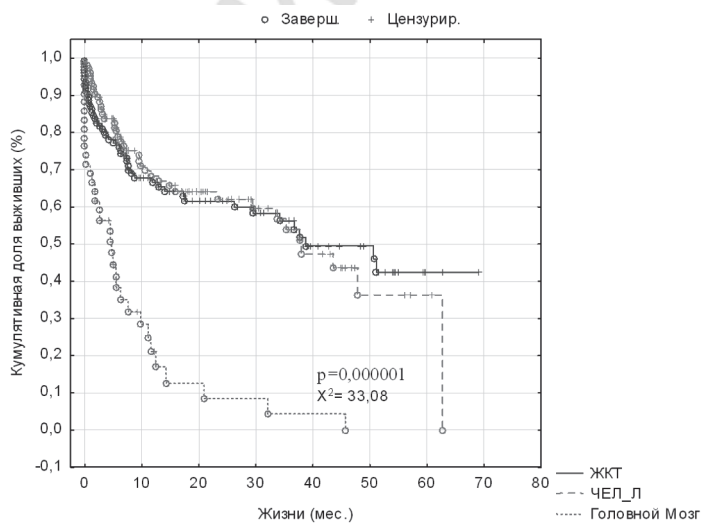


Рисунок 2. — График выживаемости пациентов с ПЭНХЛ в зависимости от локализации

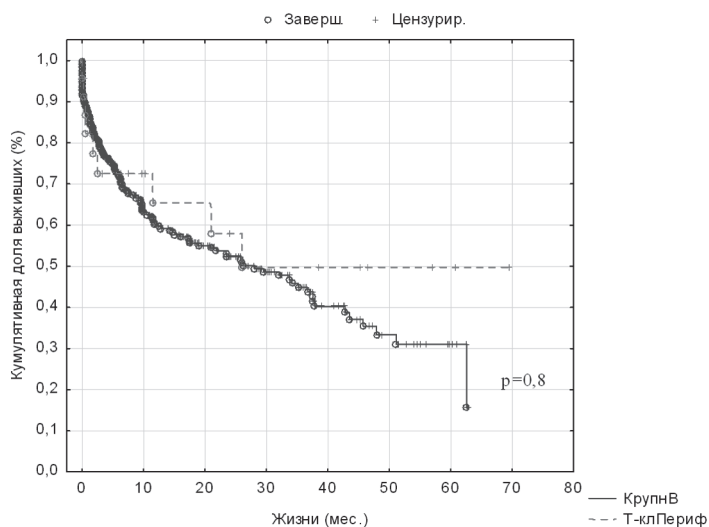


Рисунок 3. — График выживаемости при ДВККЛ и Т-клеточной периферической лимфоме

Заключение. Таким образом, на основании исследования особенностей ПЭНХЛ у жителей г. Минска, сделаны следующие выводы:

1. Первичные экстранодальные лимфомы составили 42,3% среди всех НХЛ, выявленных в 2010–2015 гг.
2. Наиболее частой первичной локализацией ПЭНХЛ являются органы ЖКТ, челюстно-лицевая зона, кожа и головной мозг.
3. Медиана выживаемости при ПЭНХЛ составляет 35,6 мес.
4. Крайне злокачественно протекают лимфомы головного мозга, при которых практически все пациенты погибают в течение ближайших 2 лет после установления диагноза.
5. Низкая выживаемость имеет место при диффузной лимфоме из крупных В-клеток.

Литература

1. Джалилов, А.Ф. Неходжкинские лимфомы: основы классификации и иммуноцитохимической диагностики / А.Ф. Джалилов // Онкология. — 2013. — Т. 15, № 4. — С. 264–272.
2. Особые формы неходжкинских лимфом / А.Н. Богданов [и др.] // Практ. онкология. — 2004. — Т. 5, № 3. — С. 216–221.
3. Особенности клиники и лечения первичных неходжкинских лимфом щитовидной железы / О.П. Сотникова [и др.] // Опухоли головы и шеи. — 2011. — № 3. — С. 41–46.
4. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2005–2015) / Под ред. О.Г. Суконко. — Минск: РНПЦ ОНР им. Н.Н. Александрова, 2015. — 205 с.
5. Global cancer statistics, 2002 / M. Parkin [et al.] // CA Cancer J. Clin. — 2005. — Vol. 55, № 2. — P. 74–108.
6. Hematopathology / E.S. Jaffe [et al.]. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011. — P. 1002–1003.

PRIMARY EXTRANODAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Koren T.A., Shapetska M.N., Zhemlo V.M.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of the analysis of morbidity and mortality of 446 patients with primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma. There are determined the most frequent localization of the tumor and morphological variations. There are assessed the outcomes of the treatment.

It is established that the most frequent morphological variants of primary extranodal NHL were: diffuse large cell lymphoma of B-cell lymphoma, and mycosis fungoides; localization prevailed with the defeat of the digestive tract, as mainly the stomach, maxillofacial area, skin and brain. Patients with primary brain damage had the most unfavorable prognosis.

Keywords: primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma, localization, morphological variants, treatment outcomes.