



## ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО И ВТОРИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ

А.В. Бабкина, Б.О. Толокнов, О.В. Камаева, И.И. Бокин, А.Р. Шафиев, И.В. Поддубная  
ГОУ ДПО РМАПО РОСЗДРАВА, Москва; НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

A.V. Babkina, B.O. Toloknov, O.V. Kamaeva, I.I. Bokin, A.R. Shafiev, I.V. Poddubnaya

N.N. Blokhin National Cancer Research Center, Moscow, Russia; Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

*Non-Hodgkin's lymphomas are extremely rare among all tumors of female reproductive system. Diagnostic mistakes and inadequate therapeutic tactics in these diseases are results of usual absence of alertness of gynecologists. The aims are to analyze reasons of diagnostic mistakes in patients with non-Hodgkin's lymphomas of female reproductive system and to discover definitive clinical and morphological characteristics of female reproductive system lymphoid tumors. During the period between 1989 and 2006, 305 cases of primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas were detected; female reproductive system was affected in 7% of patients (totally 40 patients), which were included in investigated group. In the whole analyzed group of women (n=40, median age 43 yrs, range 17-84 yrs), patients with primary lesion of female reproductive system had median age of 40 yrs and with secondary involvement - 46 yrs. Most of patients were fertile (60%, n=24). Such tumors was localized in breast in 40% of cases (n=16), in ovaries - 20% (n=8), in uterine corpus - 12,5% (n=5), in uterine cervix - 15% (n=6), and in vagina - remaining 12,5% (n=5). Average time from diagnosis to beginning of the treatment was 7,5 months. As a result, the onset of specific therapy was delayed in 65% cases (n=26) and 50% (n=20) underwent unneeded surgery. Diagnostic mistakes lead to inadequate treatment. Extranodal non-Hodgkin's lymphomas of female reproductive system, both primary and secondary, are rare pathology. Primary lesion is more typical for older women, secondary is mainly affecting younger women (in reproductive period). Chemotherapy response and prognosis are better in primary cases.*

Изучение вопроса опухолей лимфоидной ткани ведется на протяжении более 160 лет [1, 2]. Термин «злокачественная лимфома» впервые использовал Th. Billroth в 1871 г., он же дал четкое клинико-анатомическое определение этого заболевания [3, 4]. В современном представлении неходжкинские лимфомы (НХЛ) — это гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническому проявлению, ответу на терапию и прогнозу [5].

В последние годы характерной особенностью эпидемиологии НХЛ в западных странах и России является неуклонный рост заболеваемости. На долю НХЛ приходится 5% регистрируемых в течение года опухолей у мужчин и 4% — у женщин, при этом НХЛ служат причиной около 5% случаев смерти от новообразований в западных странах [6]. Риск заболевания увеличивается с возрастом и достигает своего пика к 60—65 годам. Значительно увеличилось число случаев НХЛ в течение последних 40 лет, особенно в США, Европе, Австралии [7]. В России в 2005 г. было выявлено 11 137 случаев НХЛ. Заболеваемость НХЛ в 2005 г. составила 2,7% всей онкологической заболеваемости, а смертность — 2,3% общей онкологической смертности [8].

Довольно часто трудно определить, было ли развитие опухоли первичным или это результат метастатического поражения из нодального очага [9]. Большинство клиницистов разделяют понятия экстранодального и экстралимфатического поражения и считают экстранодальными все органы и ткани, кроме лимфатических узлов. В нашей работе мы разделили поражение женской репродуктивной системы (ЖРС) на первичное и вторичное. При опре-

делении распространенности процесса использовалась классификация Ann Arbor (1971). У женщин при НХЛ в 25% случаев могут быть поражены яичники [10—13]. Как правило, это выявляется на генерализованной стадии заболевания, и в таких случаях трудно судить о том, были ли придатки первичным экстранодальным очагом. Частота первичного поражения органов ЖРС неодинакова. В целом эта патология относится к раритетным. Так, частота встречаемости первичных лимфом шейки матки составляет 0,6% [14—16], а поражение тела матки является еще более редким. В исследовании, проведенном С. Freeman и соавт., было отмечено лишь три случая первичной НХЛ шейки матки среди 1467 пациенток с экстранодальными НХЛ [17]. За последние 25 лет в литературе описано около 60 историй заболевания [18—20]. Недостаточно изучены НХЛ влагалища вследствие их малой распространенности. В мире не существует целенаправленных исследований этой патологии, но встречаются описания отдельных случаев [21—24].

Лимфома молочной железы, является ли она дебютом заболевания или манифестацией системного поражения, также остается редкой патологией. Первичная лимфома молочной железы составляет 0,04% всех опухолей данной локализации, менее 1% — всех НХЛ и 1,7% — экстранодальных лимфом [1, 25—29]. Вторичное поражение молочной железы при НХЛ менее изучено, и частота его встречаемости составляет около 17% среди всех метастатических опухолей данной локализации [1, 3, 4, 30—33].

Клиника поражения ЖРС НХЛ у большинства пациенток обусловлена расположением опухолевых очагов и, как правило, не отличается от та-

ковой при опухолях другого гистогенеза. При отсутствии вовлечения лимфатических узлов и клинической симптоматики наличие лимфомы зачастую и не подозревается. В связи с этим целью нашего исследования являлось изучение особенностей клинического течения первичных и вторичных НХЛ ЖРС, морфоиммунологической структуры и эффективности терапии первой линии у женщин с НХЛ репродуктивной системы.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных НХЛ, наблюдавшихся в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1989 по 2006 г. Все поражения были разделены на первичные — 21 пациентка (52,5%) и вторичные — 19 пациенток (47,5%). Первичной считалась лимфома, которая была представлена преимущественно опухолью в экстранодальном органе при условии его изолированного поражения, с учетом появления других проявлений болезни не ранее чем через 6 мес с момента диагностики. К вторичной относили лимфому с поражением экстранодальных зон при выявлении диссеминации процесса спустя 3 мес и более после диагностики первичного очага поражения. Вариант лимфомы устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ — 2001 г. на основании морфологического и в 17 случаях (42,5%) — иммунологического исследований опухолевой ткани. Рассматривались НХЛ ЖРС различных морфоиммунологических вариантов. Лимфомы также были разделены с учетом агрессивности течения согласно принятому в настоящее время условному их делению на индолентные, агрессивные и высокоагрессивные [34]. Стадия заболевания определялась согласно классификации, принятой в Ann-Arbor (1971) [35]. У части больных к моменту морфологической верификации диагноза процесс имел генерализованный характер и констатировалась III или IV стадия заболевания. Следует отметить, что во всех случаях использовали анамнестические данные объективных исследований, подтверждавшие первичность локализованного экстранодального очага.

#### Статистическая обработка результатов исследования

Для проведения статистической обработки результатов была создана электронная база данных 40 больных, в которую вносили исследуемые показатели. Обработку показателей проводили с использованием описательной статистики (среднее значение, медиана), а также с помощью следующих методов:

- распределение Стиюдента;
- расчет кривых выживаемости с использованием метода Каплана — Майера с применением log-rank-теста для доказательства достоверности;
- статистические расчеты и построение диаграмм выполняли с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Ver. 2001 SR-1).

#### Результаты и обсуждение

В нашем исследовании средний возраст женщин при первичном поражении (21 больная) составил 46 лет, а при вторичном (19 больных) — 41 год. У большинства пациенток лимфомы ЖРС выявлялись в репродуктивном периоде — 24 больные, в равном соотношении как при первичном (12), так и вторичном (12) поражении. У 9 (25%) больных заболевание дебютировало с появления слабости, недомогания и увеличения регионарных лимфатических узлов в зависимости от локализации процесса. При первичном варианте лимфом ЖРС 10 из 21 пациенток отметили наличие опухоли в молочной железе, 4 (10%) больных беспокоили кровянистые выделения из половых путей с присоединением болей в животе, 1 (2,5%) пациентка жаловалась на затруднение акта дефекации и столько же — на появление дизурических расстройств при локализации поражения в шейке матки и влагалище. При вторичном вовлечении ЖРС большинство жалоб носило симптоматический характер и зависело от зоны расположения первичного очага.

Характеризуя спектр локализаций первичных НХЛ ЖРС, следует отметить преобладание поражения молочной железы в 11 наблюдениях (52%). НХЛ шейки матки выявлены у 6 больных (29%), у 3 (14%) пациенток НХЛ диагностированы во влагалище и у 1 больной — в теле матки. Первичные лимфомы ЖРС с поражением придатков не встречались. При вторичном поражении вовлечение яичников диагностировано у 8 больных (42%), у 7 (37%) отмечено вовлечение молочной железы и у 4 (21%) — тела матки. Распространение лимфомы на влагалище и шейку матки не выявлено ни у одной из пациенток.

При первичном поражении у больных отсутствовали симптомы интоксикации. Общее состояние женщин по шкале ECOG в 81% (17) случаев соответствовало 0—1 баллам. В этой группе не было пациенток, неспособных обслуживать себя и прикованных к постели. Но при вторичном поражении общее состояние 10% (2) женщин относилось к 3—4 баллам, а 32% (6) больных нуждались в пребывании в постели более 50% дневного времени. Оценивая прогностические факторы в соответствии с международным прогностическим индексом (МПИ), необходимо отметить, что 90% (19) женщин при первичном поражении имели один или ни одного неблагоприятного фактора риска и были отнесены к группе низкого риска раннего прогрессирования заболевания. При распространенном процессе и вторичном вовлечении органов ЖРС 89% (18) больных имели более 3 неблагоприятных фактора риска и относились к группам с низким или низким/промежуточным риском.

У 90% (19) пациенток с первичными лимфомами репродуктивной системы опухолевый процесс выявлен на ранних стадиях заболевания: IЕА — у 13 (62%) и IЕА — у 6 (28%) больных, IIIА

и IVB стадии заболевания наблюдались у 2 (10%) пациенток. При распространенных вариантах лимфом и вторичном вовлечении ЖРС стадия заболевания во всех случаях была IVA или IVB.

Морфологический спектр НХЛ ЖРС был представлен следующими вариантами: диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) у 20 больных (50%), В-клеточной лимфомой маргинальной зоны МАЛТ-типа — у 3 (7,5%), фолликулярной лимфомой 1-го типа — у 1 (2,5%), 2-го типа — у 3 (7,5%) и 3-го типа — у 3 (7,5%) пациенток. Лимфома Беркитта наблюдалась у 7 больных (17,5%), периферическая Т-клеточная лимфома (неуточненная) — у 3 (7,5%). Агрессивные варианты НХЛ в 90% (36) случаев преобладали над индолентными вариантами — 10% (4) случаев.

Согласно поставленным целям нашего исследования мы анализировали терапию 1-й линии у больных с НХЛ ЖРС. Адекватную терапию (химиотерапия с антрациклинсодержащими схемами ± локальная лучевая терапия) получили только 8 (38%) пациенток с первичным поражением молочной железы. У всех них была отмечена полная ремиссия длительностью до 5 лет. В остальных случаях из-за несвоевременной верификации диагноза были использованы неадекватные терапевтические подходы, что не позволяет объективно оценить эффект. Следует отметить большую частоту неоправданных хирургических вмешательств при различных первичных локализациях лимфомы в органах ЖРС на первом этапе лечения. Выполнение радикального оперативного лечения с адекватной последующей химиотерапией у 9 больных (43%) позволяет констатировать возможность достижения длительного благополучия: рецидивы возникли у 4 больных (19%) в сроки 3 года ± 2 мес.

Однако полные длительные ремиссии как результат лекарственного воздействия, равнозначного по эффективности комбинированному лечению (хирургическое + химиотерапевтическое или + лучевая терапия), позволяют считать, что оперативный этап в терапии НХЛ ЖРС нежелателен. Хирургический компонент носит калечащий характер при опухолях, чувствительных к химиотерапии, и сопровождается увеличением числа рецидивов в более ранние сроки — от 1 года до 3 лет (рис. 1.)

Следует подчеркнуть, что отсутствие правильной диагностики обусловило выполнение неадекватного хирургического вмешательства при незначительной распространенности процесса у больных с благоприятным прогнозом (не более 1—2 неблагоприятных факторов: из 12 (30%) больных IEA стадия — у 7 (17,5%) пациенток, ПЕА — у 5 (12,5%). Также оперативный этап был дополнен недостаточным числом циклов индукционной химиотерапии (не более 2), что объясняет невозможность достижения в этой группе больных полной ремиссии.

Хирургическое лечение (в 11 случаях — радикальная мастэктомия с сохранением грудных

мышц, радикальная резекция, секторальная резекция молочной железы, в 8 — надвлагалищная ампутация матки, резекция яичников) с последующей химиотерапией (в 12 случаях — режим СНОР-21, в 2 — СОР, в 1 — АСОР) получили 19 пациенток (47,5%). Только лучевая терапия с облучением молочной железы в дозе 26 Гр и регионарных лимфатических узлов в дозе 34 Гр была проведена 1 больной (4,75%). Изолированный оперативный этап в объеме радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц был выполнен 1 пациентке (4,75%). По данным гистологического исследования, вариантом НХЛ в 17 случаях была ДВККЛ, в 1 — периферическая Т-клеточная лимфома и в 1 — В-клеточная лимфома маргинальной зоны МАЛТ-типа.

Полная ремиссия была достигнута у значительного числа пациенток с первичным поражением — 8 (38%), частичная ремиссия — у 10 (47,5%), стабилизация — у 2 (10%) и прогрессирование — у 5 (4,5%). Рецидив развился у 3 (14%) больных: в 2 (9%) случаях он был локальным по ходу послеоперационного рубца в молочной железе и в 1 (4,5%) — генерализованным с исходным поражением шейки матки.

При вторичном поражении НХЛ ЖРС эффективность терапии ниже: общая выживаемость составляет 63%, причем полная ремиссия достигнута только у 3 (15,5%) пациенток с поражением яичников в 2 случаях и молочной железы — в 1 случае. Сроки развития рецидива составили 8—12 мес. Клинические особенности, различная чувствительность к терапии находят отражение в показателях общей выживаемости (ОВ), которая значительно и статистически достоверно лучше при первичном поражении независимо от локализации (рис. 2).

Показатель безрецидивной выживаемости (БВ) у больных с первичными НХЛ ЖРС с учетом вида лечения при выполненном первом хирургическом этапе — 54,6%, а при проведении лекарственной терапии — 66,7%.

У 14 (67%) из 21 пациентки с первичными НХЛ ЖРС время от даты постановки диагноза до даты начала лечения составило 6,3 мес. Анализируя ошибки диагностики, которые являются причиной неадекватной лечебной тактики, мы обнаружили, что при первичном обращении к врачу только 13 (32,5%) из 40 больных выставлен диагноз лимфомы

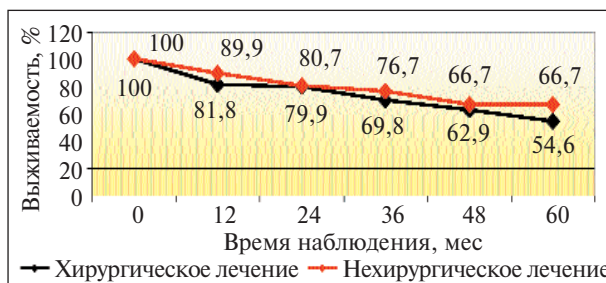


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных при первичном поражении с учетом вида лечения

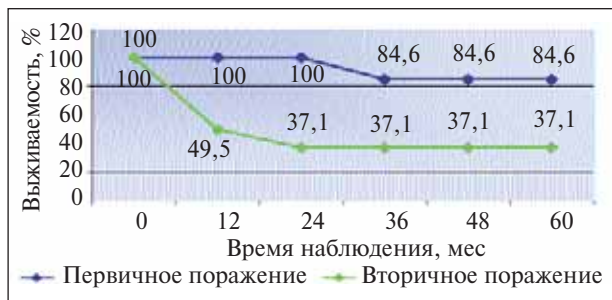


Рис. 2. Общая выживаемость больных с учетом вида поражения

с локализацией процесса в молочной железе. В 6 (31%) случаях из 8 «диагностирован» рак яичников, в 5 из этих 6 случаев маркер СА-125 был отрицательным. В 5 (12,5%) случаях «выявлена» миома матки, в 1 (2,5%) — саркома матки, в 3 (7,5%) — рак шейки матки и в 1 (2,5%) — саркома шейки матки. Ни в одном случае не верифицирована НХЛ влага-

лица. У 7 (17,5%) женщин «обнаружен» рак молочной железы, из них 2 (5%) находились на последнем триместре беременности. Хотя большинство опухолей имело наружную локализацию, правильный цитологический диагноз установлен лишь в 20 (50%) случаях из 40. Совпадение морфологического и гистологического диагнозов при первичном поражении в 9 (43%) случаях из 21, при вторичном вовлечении — в 11 (58%) из 19 случаев НХЛ ЖРС.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что НХЛ ЖРС являются раритетной патологией с относительно благоприятным прогнозом при своевременной диагностике и адекватной лечебной тактике заболевания. Ошибки диагностики явились причиной неадекватной лечебной тактики, в результате которой для 2/3 (65%) больных специфическая терапия была отсроченной, а 20 (50%) женщинам выполнено неоправданное хирургическое вмешательство.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Новак А.А. Эволюция представлений о злокачественных лимфомах и современные взгляды на их классификацию. Мат науч конф «Диагностика и лечение злокачественных лимфом». С.-Пб.; 1997. с. 7—17.
2. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med-Chir Trans (Lond) 1832;17:68—114.
3. Штерн Р.Д. Современное состояние проблемы злокачественных лимфом (к 100-летию учения о злокачественных лимфомах). Арх патол 1984;(12):13—20.
4. Billroth Th. Multiple lymphome. Erfolgreiche Bchandlung mit Arsenik. Wien med Wschr 1871;21(44):1065—8.
5. Волкова М.А. Онкогематология. Неходжкинские лимфомы. М.; 2001. с.236.
6. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50(1):7—33.
7. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84(5):1361—92.
8. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и в странах СНГ в 2005 г. М.; 2004. с. 4—26.
9. Zucca E., Roggero E., Bertoni F., Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part I: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. Ann Oncol 1997;8(8):727—37.
10. Barzilay J., Rakowsky E., Rahima M., Yanai-Inbar I. Malignant lymphoma of the ovary: report of a case and review of the literature. Obstet Gynecol 1984;64(Suppl 3):93S—4S.
11. Lathrop J.C. Malignant pelvic lymphomas. Obstet Gynecol 1967;30(1):137—45.
12. Rosenberg S.A., Diamond H.D., Jaslowits B., Craver L.F. Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. Medicine 1961;40:31—84.
13. Rotmensch J., Woodruff J.D. Lymphoma of the ovary: report of twenty new cases and update of previous series. Am J Obstet Gynecol 1982;143(8):870—5.
14. Abbas M.A., Birdwell R., Katz D.S. et al. Primary lymphoma of the cervix in a heart transplant patient. Am J Roentgenol 1996;167(5):1136—8.
15. Kuo H.C., Chou C.Y., Chang C.H. et al. Primary malignant lymphoma of the uterine cervix shows favorable response to neoadjuvant chemotherapy. Gynecol Oncol 1994;52(3):408—10.
16. Vang R., Medeiros L.J., Ha C.S., Deavers M. Non-Hodgkin's lymphomas involving the uterus: a clinicopathologic analysis of 26 cases. Mod Pathol 2000;13(1):19—28.
17. Freeman C., Berg J.W., Cutler S.J. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972;29(1):252—60.
18. Komaki R., Cox J.D., Hansen R.M. et al. Malignant lymphoma of the uterine cervix. Cancer 1984;54(8):1699—704.
19. Muntz H.G., Ferry J.A., Flynn D. et al. Stage I primary malignant lymphomas of the uterine cervix. Cancer 1991;68(9):2023—32.
20. Perren T., Farratt M., McCarthy K. et al. Lymphomas of the cervix and upper vagina: a report of five cases and a review of the literature. Gynecol Oncol 1992;44(1):87—95.
21. Bagella M.P., Fadda G., Cherchi P.L. Primary non-Hodgkin lymphoma of the vagina: case report. Clin Exp Obstet Gynecol 1989;16(4):100—2.
22. Castaldo T.W., Ballon S.C., Lagasse L.D., Petrilli E.S. Reticuloendothelial neoplasia of the female genital tract. Obstet Gynecol 1979;54(2):167—70.
23. Clow W.M., Joannides T., Saleem A.K. et al. An unusual cause of postmenopausal bleeding and incontinence of urine: primary lymphoma of the vagina. Br J Obstet Gynaecol 1995;102(2):164—5.
24. Harris N.L., Scully R.E. Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. A clinicopathologic analysis of 27 cases. Cancer 1984;53(11):2530—45.
25. Волкова М.А. Полвека в терапии хронического лимфолейкоза. Гематол трансфузиол 1998;43(5):6—12.
26. Cohnheim J. Ein Fall von Pseudoleukamie. Arch path Anat Physiol 1865;33:451—4.
27. Reed D.M. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis. John Hopkins Hosp rep 1902;10:133—96.
28. Sternberg C. Uber eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukamie verlaufende tuberculose des lymphatischen apparatus. Heilkunde 1898;19(1):21—90.
29. Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste. Dressing Vorlesungen gehalten wahrend das Winterse mesters 1862—1863 an der Univers. Tat 24 Berlin, Bd.-Berlin: Hirschwald; 1865-Bd.2: 1864—1865.
30. Триншпун Л.Д., Воробьев П.А. И.А. Кассирский и время. Воспоминания учеников и друзей. Под ред. А.И. Воробьева. М., Ньюдиамед-АО; 1998. с. 156.
31. Файнштейн Ф.Э., Зугинидзе И., Полянская А.М., Козинцев Г.И. Хронический лимфолейкоз. Тбилиси, Сабчота Сакартвело; 1976.
32. Шевченко Ю.А. Военно-медицинская академия — национальные достижения России. Воен мед журн 1998;319(11):5—12.
33. Brill N.E. Generalized giant lymph. Follicle hyperplasia of lymph nodes and splum. A hither to undescribed type. JAMA 1925;84:668—71.
34. Hiddemann W., Longo D.L., Coiffier B. et al. Lymphoma classification - the gap between biology and clinical management is closing. Blood 1996;88(11):4085—9.
35. Поддубная И.В., Дёмина Е.А. Диагностика и определение распространённости (стадирования) неходжкинских лимфом. Практ онкол 2004; 5(3):176—84.