

Ольга Павловна Сотникова¹, Евгений Николаевич Сорокин²,
Елена Владимировна Поддубская³, Дмитрий Владимирович Комов⁴,
Ирина Владимировна Поддубная⁵

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Аспирант, кафедра онкологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития (123100, РФ, г. Москва, ул. Баррикадная, г. 2/1)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. м. н., научный сотрудник, хирургическое отделение диагностики опухолей НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Профессор, г. м. н., заведующий, хирургическое отделение диагностики опухолей НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Член-корреспондент РАМН, профессор, г. м. н., заведующая, кафедра онкологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития (123100, РФ, г. Москва, ул. Баррикадная, г. 2/1)

Адрес для переписки: 123100, РФ, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, ГБОУ ДПО
Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития,
кафедра онкологии, Сотникова Ольга Павловна; e-mail: olga100va@yandex.ru

Изучены особенности клинического течения, морфологических характеристик и эффективности терапии первой линии у 44 больных первичными неходжкинскими лимфомами околоушной слюнной железы. Использование комбинированного метода лечения — сочетания химиотерапии и лучевой терапии чаще способствовало развитию позднего рецидива (спустя 6 мес и более после констатации полной ремиссии и увеличивало 5-летнюю общую выживаемость до 85%.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, химиотерапия, околоушная железа.

Первичная неходжкинская лимфома (НХЛ) околоушной слюнной железы (ОСЖ) — редкая опухоль, которая составляет 1,7—7,7% от всех неоплазий слюнных желез [1] и в 0,6—5% наблюдений от всех экстранодальных НХЛ [2]. По некоторым данным, при наличии в анамнезе синдрома Шегрена риск развития лимфомы увеличивается в 2 раза [3]. НХЛ ОСЖ наиболее распространена у женщин, особенно при синдроме Шегрена [4], при этом чаще развивается MALT-лимфома ОСЖ. Достаточно редко опухоль встречается у пациентов моложе 50 лет (медиана возраста 55—65 лет) [5]. Редко НХЛ развивается в поднижнечелюстной, малой слюнной и подъязычной слюнных железах [6]. В 4—21% наблюдений описывают билатеральное поражение [7]. Редко основным клиническим проявлением служит болевой синдром (до 9%), парез лицевого нерва (4—15%) или фиксация масс с подлежащими тканями [8]. О появлении заболевания чаще свидетельствует наличие объемного, каменистой плотности, неподвижного образования в проекции ОСЖ различных размеров [9].

В 84—97% случаев первичные лимфомы ОСЖ представлены В-клеточным фенотипом: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ), фолликулярная и MALT-лимфома. Частота выявления каждого варианта примерно одинакова [10]. В исключительно редких случаях лимфомы ОСЖ характеризуются Т-клеточным фенотипом и составляют, по разным данным литературы, от 0,6 до 0,8% случаев [11].

MALT-лимфома характеризуется низкой степенью злокачественности и чаще диагностируется в локализованных стадиях на протяжении длительного времени. В некоторых случаях, однако, она может трансформироваться в лимфому высокой степени злокачественности — ДВККЛ [12]. Существуют сведения, что MALT-лимфома ОСЖ ассоциирована (от 0,3 до 44%) с аутоиммунными процессами, в частности с синдромом Шегрена и ревматоидным артритом [13]. При этом риск развития НХЛ выше в 2,7 раза в случае первичного возникновения синдрома Шегрена. По данным разных авторов, на момент морфологической верификации диагноза у 48—53% пациентов наблюдались ранние (IE—IIE) стадии [14].

Лучевая терапия (ЛТ) и химиотерапия (ХТ), в частности схема СНОР-21, позволяют добиться хороших

результатов: достижение полной ремиссии (ПР) почти в 95% случаев и 5-летней общей выживаемости (ОВ) до 90% случаев, но не исключают рецидива. Указанные методы являются наиболее адекватными по сравнению с хирургическим воздействием, которое играет только диагностическую роль. ХТ на основании антрациклин-содержащих режимов в комбинации с ЛТ используется при диссеминированном процессе, либо при лимфоме ОСЖ высокой степени злокачественности, либо при трансформации MALT-лимфом низкой степени злокачественности в опухоли высокой степени злокачественности [15]. В последнее время хорошие результаты показала иммунохимиотерапия — сочетание схемы СНОР-21 с ритуксимабом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1983 по 2009 г. наблюдали 708 больных с первичными экстранодальными НХЛ, среди них первичная лимфома ОСЖ выявлена у 44 (6,25%). Медиана длительности наблюдения составила 74,2 мес. Поражение чаще наблюдалось у женщин — 27 (62%) случаев против 17 (38%) у мужчин. Возраст варьировал от 16 до 86 лет (медиана 52 года), 28 (65%) пациентов были моложе 60 лет. Диагноз установлен после выполнения паротидэктомии или биопсии опухоли с последующим иммуногистохимическим исследованием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анамнезе у 18% больных (7 женщин и один мужчина) наблюдался синдром Шегрена. Злокачественная трансформация лимфомы на фоне аутоиммунного процесса заняла от 5 до 12 лет. Двустороннее поражение ОСЖ на фоне синдрома Шегрена выявлено у 5 (62,5%) из 8 женщин. Основным клиническим проявлением болезни было наличие объемного, безболезненного, каме-

нистой плотности, неподвижного образования ОСЖ, размерами от 0,5 до 12 см. Массивное опухолевое поражение ОСЖ (диаметром более 10 см) наблюдалось у 10 (23%) больных. Наиболее распространенными морфологическими вариантами при поражении ОСЖ были агрессивные лимфомы В-клеточного происхождения (21 больная, 47,7%): ДВККЛ — 18 (41,0%) случаев, лимфома Беркитта, лимфома зоны мантии, фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа — по одному (2,3%) случаю. Анапластическая Т-клеточная лимфома наблюдалась у 4 (9,1%) больных, индолентные лимфомы — у 19 (43,2%).

На момент верификации диагноза I стадия (IE) констатирована у 15 (34%) больных, IIЕ стадия — у 14 (32%), IIIЕ стадия — у одного (2%), IVЕ стадия — у 14 (32%): двусторонняя локализация — у 8 (18%), поражение одновременно других органов — у 6 (14%). При диссеминации первичной НХЛ ОСЖ выявлено поражение костей у 5 (35,7%) больных и костного мозга — у 4 (28,6%). В соответствии с Международным прогностическим индексом большинство пациентов — 32 (72,5%) были отнесены в благоприятную прогностическую группу.

Несмотря на то что ОСЖ относится к визуально определяемым опухолям, время от начала болезни до момента верификации диагноза варьировало от 1,0 до 61 мес (медиана 12 мес).

Одной из целей нашего исследования являлась оценка эффективности терапии первой линии.

Только лекарственное лечение на основе антрациклин-содержащих и неантрациклиновых режимов получили 19 (43%) пациентов: схема СНОР-21 применялась у 15 (79%). Число курсов варьировало от 3 до 8. Ритуксимаб в сочетании с ХТ использован в 10 (53%) случаях. Общий эффект — сочетание ПР и частичной ремиссии (ЧР) достигнут у 14 (73%) больных: ПР констатирована у 11 (58%),

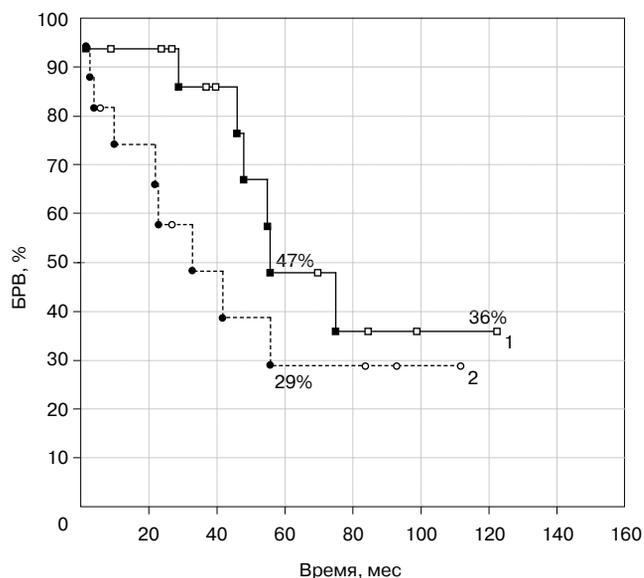
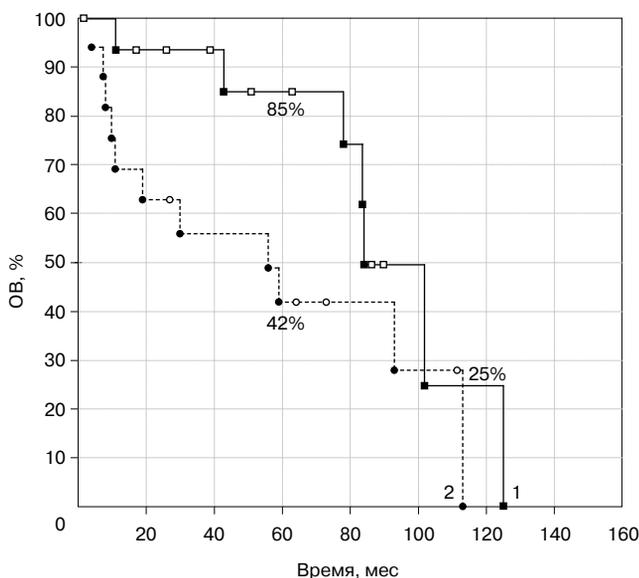


Рисунок 1. Зависимость выживаемости больных от метода терапии первой линии. Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — ХТ + ЛТ; 2 — только ХТ.
А. ОВ. **Б.** БРВ.

ЧР — у 3 (15,7%). Стабилизация наблюдалась в 2 (10,6%) случаях, прогрессирование — в 3 (15,7%).

Операция (в объеме паротидэктомии), предшествующая ХТ, выполнена 9 (21%) больным. Целью хирургического лечения были морфологическая верификация диагноза и удаление первичного очага поражения. ПР отмечена в 7 (77,8%) случаях, прогрессирование — в 2 (22,2%). Развития ЧР не было. В дальнейшем ЛТ проведена у 5 (11,3%) больных, суммарная очаговая доза составила в среднем 38 Гр. У всех пациентов достигнута ПР. Только хирургическое лечение получили 2 больных с IЕ стадией, которые отказались от дальнейшего лечения и были из-под наблюдения.

Комбинированное лечение — сочетание ХТ и ЛТ проведено у 36% больных, из них у 9 (56%) в сочетании с ритуксимабом. Суммарная очаговая доза в среднем составила 39 Гр. Общий эффект достигнут у 15 (93%) пациентов, при этом ПР — у 13 (81%), а ЧР — у 2 (12,5%). Стабилизация наблюдалась в одном (6,25%) случае.

В целом общий эффект отмечен у 36 (82%) больных. После терапии первой линии у 31 (70,5%) пациента достигнута ПР.

Рецидив развился у 22 (50%) больных. Ранний рецидив (в первые 6 мес после достижения ПР и ЧР) выявлен у 4 (18%) пациентов: локализованный (в околоушной железе и регионарных лимфатических узлах) и генерализованный — по 2 (50%) случая. Поздний рецидив развился у 18 (82%) больных, из них локализованный — у 17 (95%). Чаще всего рецидив возник в ОСЖ — 12 (54,5%) случаев, в кольце Пирогова—Вальдейера — у 5 (22,7%), в придаточных пазухах носа — у 4 (18%). Отмечены по 3 (13%) случая вторичного поражения кожи, центральной нервной системы (в виде нейролейкемии) и легких. Поражение костного мозга наблюдалось в 2 (9%) случаях, тонкой кишки — в 2 (9%), надпочечников и селезенки — по одному (4,5%).

Прослеживается зависимость ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) от варианта терапии первой линии: при комбинированном методе лечения (ХТ + ЛТ) 5-летняя ОВ составила 85%, а БРВ — 42%, что в 2 раза выше, чем при использовании только ХТ (рис. 1).

При оценке отдаленных результатов выявлено, что НХЛ ОСЖ является наиболее благоприятной группой среди всех редких форм НХЛ: 5-летняя ОВ составляет 70%, а 5-летняя БРВ — 47% (рис. 2).

К окончанию исследования живы 11 (25%) пациентов, выбыли из-под наблюдения 10 (23%), умерли 23 (52%). Причиной смерти в 16 (70%) случаях явилось прогрессирование болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НХЛ ОСЖ — редкая патология, которая выявляется чаще всего на ранних стадиях в связи со склонностью к местнораспространению. Характерным является развитие позднего местного рецидива опухоли. Использование ЛТ в комбинации с ХТ повышает эффективность лечения по сравнению с применением только ХТ или сочетания ХТ и хирургического лечения. Использование ЛТ в сочетании с ХТ по сравнению с другими вариантами лечения уменьшает вероятность прогрессирования заболевания. Эффективность ритуксимаба очевидна при оценке непосредственных результатов лечения: иммунохимиотерапия позволяет достичь общего эффекта у 73% больных, ПР — у 58%. В целом больных НХЛ ОСЖ можно отнести в благоприятную прогностическую группу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis / Baecklund E., Iliadou A., Askling J., Batchelor T. // Arthritis Rheumatol. — 2006. — Vol. 54. — P. 692—701.

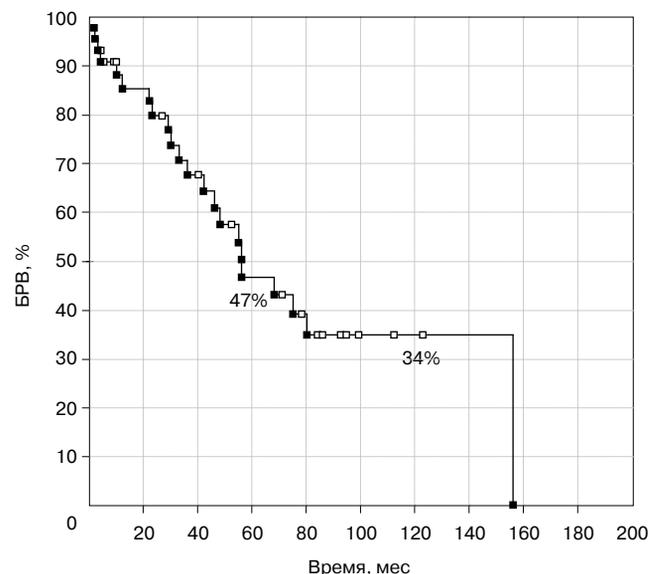
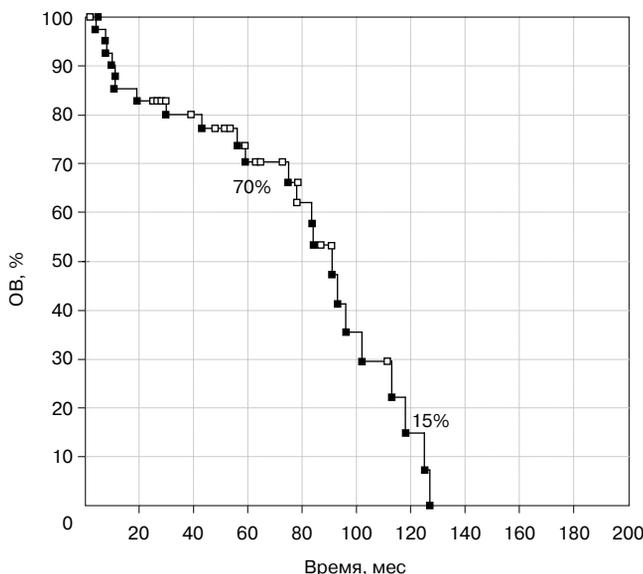


Рисунок 2. Выживаемость больных при лимфоме околоушной железы. Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные.
А. ОВ. **Б.** БРВ.

2. Florid marginal zone differentiation in follicular lymphoma mimicking marginal zone lymphoma of MALT type in the lung / Jourdan F., Molina T. J., Le Tourneau A., Salmon J. S. // *Histopathology*. — 2006. — Vol. 49. — P. 426—429.
3. Ellis G. L. Lymphoid lesions of salivary glands: Malignant and Benign // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. — 2007. — Vol. 12, N 7. — P. 479—485.
4. The risk of lymphoma in patients with psoriasis / Gelfand J. M., Shin D. B., Neimann A. L., Mack A. A. // *J. Investigat. Dermatol*. — 2006. — Vol. 126. — P. 2194—2201.
5. Changes in salivary gland immunohistology and function after rituximab monotherapy in a patient with Sjögren's syndrome and associated MALT lymphoma / Pijpe J., van Imhoff G. W., Vissink A. // *Ann. Rheum. Dis*. — 2005. — Vol. 64. — P. 958—960.
6. Clinicopathologic characteristics of nodal follicular lymphomas lacking IgH/BCL2 translocations / Keller C., Subramaniam S., Murty V., Abrey L. E., Ben-Porat L. // *Modern Pathol*. — 2007. — Vol. 20. — P. 247—248.
7. Primary T-cell lymphoma of salivary gland: a report of a case and review of the literature / Hew W. S. R., Carey F. A., Kernohan N. M., Hepleston A. D. // *J. Clin. Pathol*. — 2002. — Vol. 55. — P. 61—63.
8. BCL2 gene abnormalities define distinct clinical subsets of follicular lymphoma / Goodlad J. R., Batstone P. J., Hamilton D. A., Koch P., Probst A. // *Histopathology*. — 2006. — Vol. 49. — P. 229—241.
9. Malignant Lymphomas in Autoimmunity and Inflammation: A

Review of Risks, Risk Factors, and Lymphoma Characteristics / Ekström-Smedby K., Baecklund E., Askling J., Martinelli G., Ryan G. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. — 2006. — Vol. 15. — P. 2069.

10. Atypical lymphoproliferation progressing into B-cell lymphoma in rheumatoid arthritis treated with different biological agents: clinical course and molecular characterization / Quartuccio L., De Re V., Fabris M., Beal K. // *Haematologica*. — 2006. — Vol. 91. — P. 691—694.

11. Schneider M., Rizzardi C. Lymphoepithelial Carcinoma of the Parotid Glands and Its Relationship With Benign Lymphoepithelial Lesions // *Arch. Pathol. & Laboratory Med*. — 2008. — Vol. 132, N 2. — P. 278—282.

12. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites / Streubel B., Simonitsch-Klupp I., Mullauer L., Shenkier T. N., Voss N. // *Leukemia*. — 2004. — Vol. 18. — P. 1722—1726.

13. FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: Clinical usefulness and pitfalls / Kazama T., Faria S. C., Varavithya V. // *Radiographics*. — 2006. — Vol. 25. — P. 191—207.

14. Kovacs L., Szodoray P., Kiss E. Secondary tumours in Sjögren's syndrome // *Autoimmunity Rev*. — 2010. — Vol. 9, N 4. — P. 203—206.

15. Primary Salivary Gland Lymphoma / Po D., Kuob T., Shiha L., Lina T., Suzuki R., Takeuchi K. // *Acta Haematol*. — 2004. — Vol. 112. — P. 203—208.

Поступила 01.11.2011

*Olga Pavlovna Sotnikova¹, Evgeniy Nikolayevich Sorokin²,
Elena Vladimirovna Poddubskaya³, Dmitriy Vladimirovich Komov⁴,
Irina Vladimirovna Poddubnaya⁵*

CLINICAL COURSE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY NON-HODGKIN'S LYMPHOMA OF THE PAROTID GLAND

¹ Postgraduate Student, Oncology Chair, Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Russian Health Ministry (2/1, Barrikadnaya pl., Moscow, 123100, RF)

² MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Hematology Malignancy Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, Researcher, Surgical Department for Tumor Diagnosis, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Surgical Department for Tumor Diagnosis, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ MD, PhD, DSc, Professor, Associate Member of the RAMS, Head, Oncology Chair, Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Russian Health Ministry (2/1, Barrikadnaya pl., Moscow, 123100, RF)

Address for correspondence: Sotnikova Olga Pavlovna, Surgical Department for Tumor Diagnosis, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: olga100va@ynadex.ru

The paper analyzes clinical course, morphology and efficacy of first-line therapy in 44 patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the parotid gland. Combination chemoradiotherapy was associated with increased rate of late recurrence (more than 6 months following complete response) and increased (up to 85%) 5-year survival.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, polychemotherapy, parotid gland.