

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЭКСТРАНОДАЛЬНЫХ ФОРМ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ГОНАД

Камаева О.В., Чекалова М.А., Брюзгин В.В.

В настоящем исследовании дан анализ возможности эхографии в выявлении и уточнении характера распространенности НХЛ с поражением гонад. Проанализированы данные 44 клинических наблюдений с разными морфологическими вариантами неходжкинской лимфомы: диффузной В- крупноклеточной, фолликулярной, периферической Т-клеточной и лимфомы Беркитта. Описаны ультразвуковые особенности патологических очагов в женских и мужских гонадах при НХЛ.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН.

г. Москва, Россия

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, экстранодальные формы неходжкинских лимфом, яичники, яички.

CAPABILITIES OF AN ULTRASOUND IN THE IDENTIFICATION OF EXTRANODAL FORMS OF NON-HODGKIN LYMPHOMAS WITH GONADAL INVOLVEMENT

Kamaeva O.V., Chekalova M.A., Bryuzgin V.V.

In this research the analysis of an ultrasound capabilities in the identification and specification of NHL prevalence nature with involvement of gonads is given. Data of 44 clinical supervisions with different morphological forms of a non-Hodgkin lymphoma are analyzed: diffuse large B-cell, follicular, peripheral T-cell and Burkitt's lymphomas. Ultrasonic findings of the pathological foci in female and male gonads with NHL are described.

Federal State Institution «Blokhin Cancer Research Center», Russian Academy of Medical Sciences.

Moscow, Russia

Keywords: ultrasound, extranodal forms of non-Hodgkin lymphomas, ovaries, testicles.

Экстранодальные формы неходжкинских лимфом (НХЛ) встречаются до 48% клинических наблюдений [1,2]. Эта гетерогенная группа злокачественных лимфопрлиферативных опухолей различается по морфологическому строению, клиническим проявлениям, локализациям и прогнозу [3]. Первичное и вторичное поражение гонад является редкой патологией, встречаясь до 4% случаев НХЛ; в возрасте старше 60 лет заболеваемость достигает 20-25% от всех опухолей яичек [4].

Экстранодальная лимфома яичников описана в 1% наблюдений НХЛ и в 2% органных опухолей [5]. Обычный возраст таких больных составляет 45-50 лет [6]. В большинстве исследований отмечается, что выживаемость больных НХЛ с поражением гонад хуже, чем при поражении щитовидной железы или желудочно-кишечного тракта, что обусловлено ранней гематологической генерализацией процесса с вовлечением центральной нервной системы

(ЦНС), кожи, легких, особенностями морфологических вариантов, а также быстрым развитием рецидивов заболевания. Лимфогенная нодальная диссеминация описывается у 20-25% больных [5, 6]. Казалось бы, доступность яичек для осмотра и пальпации позволяет выявить новообразование на раннем этапе, однако в течение определенного периода лимфома протекает бессимптомно, а в ряде случаев начальный процесс расценивается как проявление воспалительных изменений, особенно если уплотнение в мошонке болезненное и имеет мягкую консистенцию. По данным Lagrange J.L. в 23% наблюдений был ошибочно поставлен диагноз [7]. Известно большое количество методик, которые могут использоваться для исследования органов малого таза женщины и мошонки у мужчин.

Международной рабочей группой по контролю рака (UICC) проведен анализ 134 случаев редких экстранодальных НХЛ, в котором

приоритетным диагностическим методом была названа компьютерная томография (КТ), однако высоко оценена роль сонографии в силу безопасности, доступности и высокой информативности, особенно при выполнении прицельной биопсии под ультразвуковым наведением в амбулаторных условиях [8]. Определение маркеров для помощи в дифференциальной диагностике позволяет правильно поставить клинический диагноз у 60-87% больных НХЛ с поражением яичек [7] и только у 43% с поражением яичников [9]. При анализе 54 случаев лимфомы яичников Anand L. и Stanley R. указали, что 65% случаев были выявлены интраоперационно [10]. Окончательный диагноз и определение варианта лимфомы устанавливается после гистологического исследования опухоли с иммунофенотипированием субстрата. Чувствительность современной ультразвуковой томографии в выявлении общей злокачественной патологии гонад составляет 94-95% [11,12], однако весьма ограничены данные литературы о семиотических признаках лимфом, которые описывают только единичные наблюдения [13,14]. В связи с чем, целью нашего анализа явилась оценка диагностических возможностей современной УЗТ при НХЛ с поражением гонад.

Материал и методы.

Нами изучена ультразвуковая картина 12 случаев НХЛ с поражением яичников и 32 наблюдения НХЛ с поражением яичек. Ретроспективный анализ данных включал период с 1998 года по 2008 год. Возраст больных находился в диапазоне от 18 до 89 лет. Среди НХЛ одного гистологического варианта наиболее часто встречались диффузные В-крупноклеточные лимфомы (77,3%) и беркиттоподобные НХЛ (13,6%), фолликулярная и Т-клеточная лимфомы наблюдались в единичных случаях. В большинстве наблюдений (75%) больные обращались в поликлинику ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина после предварительного обследования в других медицинских учреждениях, при этом только у 6 (15,4%) больных был установлен диагноз «лимфопрлиферативное заболевание», в других случаях подозревалась злокачественная опухоль яичников и тестикулярная герминогенная опухоль. Пятеро больных (11,4%) самостоятельно обратились в РОНЦ с такими симптомами интоксикации, как резкая потеря массы тела, необъяснимые подъемы температуры, ночная потливость и выраженная слабость. Обследование в амбулаторных условиях в РОНЦ комплексное. Всем больным были выполнены лабораторные исследования, включающие клинический и биохимический анализ крови с определением СОЭ, печеночных ферментов, с обязательным определением уровня щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. УЗТ брюшной полости, забрюшинного про-

странства, в том числе области малого таза, периферических лимфоузлов осуществлялась по стандартной методике на аппарате фирмы Siemens Sienna и Toshiba Aplio в серошкальном режиме с использованием доплеровских методик. Для характеристики опухоли использовались следующие ультразвуковые признаки: размер яичка или яичника, форма опухоли, ее контур, внутренняя структура, интенсивность отражений ультразвуковых волн от нее, наличие зон без отражений, наличие жидкости в оболочках яичка или в брюшной полости. В тех случаях, когда опухолевый узел не дифференцировался, описывалась внутренняя структура органа. При необходимости дополнительными диагностическими методами были компьютерная томография (КТ), гастроскопия, колоноскопия, лапароскопия. Окончательный диагноз «лимфома» и ее вариант устанавливался на основании гистологического исследования с иммунофенотипированием субстрата, полученного или при биопсии опухоли, или после операции. В наших клинических наблюдениях операция была выполнена 36 (81,8%) больным, а 8 пациентам - биопсия опухоли из-за генерализации болезни и тяжести состояния. Такая тактика обусловлена мировой практикой ведения больных с опухолевым поражением гонад [14,15]. У 37 (84%) больных НХЛ была произведена трепанобиопсия костного мозга, которая выявила поражение в 4 случаях.

Результаты исследования и их обсуждение.

НХЛ яичников является редкой экстрагонадной формой злокачественного поражения органа и не имеет выраженных патогномоничных признаков, что приводит к послеоперационной диагностике у большинства больных [16]. Из 12 клинических наблюдений, выбранных нами для анализа, в 8 (66,7%) случаях была произведена экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекция большого сальника, в 4 (33,3%) случаях - диагностическая лапароскопия. Средний возраст больных составил $42,3 \pm 5,1$ года (18-69 лет). 9-ти первичным больным были установлены следующие клинические стадии болезни: I E стадия - 3 пациента; III E+S стадия - 3 пациента; IV E стадия - 1 пациент; IV E+S стадия - 2 пациентки. После проведения планового гистологического исследования опухоли яичников морфологический тип НХЛ соответствовал диффузной В-крупноклеточной лимфоме в 8 (66,7%) наблюдениях, беркиттоподобной лимфоме в 2 (16,7%) случаях, Т-клеточной и фолликулярной лимфомам в единичных наблюдениях.

Все жалобы пациенток сводились к некоторому дискомфорту и тяжести в животе, общей слабости, две пациентки отмечали уве-

личение живота в объеме. Вторичная аменорея была отмечена у двух пациенток в возрасте 24 и 31 года. По данным бимануального исследования у большинства пациенток определялось поражение одного яичника в 66,7% случаев и двухстороннее поражение в 33,3% наблюдений. Размеры новообразований составляли от 3 до 15 см. Также при осмотре у 5 больных был отмечен симптом “пастозности” придатков матки с двух сторон, что не исключало хронического воспаления. Повышение маркера СА-125 до 100 МЕ/мл было зарегистрировано в 2-х случаях. 3 пациентки ранее получали лечение по поводу НХЛ, поэтому поражение яичников было расценено как рецидив заболевания (25%). При ретроспективном анализе описанных наблюдений, уточнив клинический диагноз, получили возможность определить особенности экоструктуры образования, его локализацию, размеры и контуры, а также оценить состояние матки и неизмененных придатков. Как показали наблюдения, матка была не увеличена в размерах в 62,5% случаев, форма ее была незначительно изменена, что возможно было обусловлено сочетанием с миомой. Двухстороннее поражение яичников не было типичным для НХЛ, в то же время изменения в лимфатических узлах встречались у 9 (75%) пациенток, поражение печени и селезенки – у 4 (33,3%).

При ультразвуковом исследовании визуализировался увеличенный, измененный яичник за счет объемного гипоехогенного образования округлой или овальной формы, при этом во всех случаях подвижность его была сохранена. Наименьшие размеры новообразования, выявленные при трансабдоминальном и трансвагинальном исследованиях, составили 3,2x2,8 см, наибольшее - 14,5x11,4 см (Рис. 1).

Все новообразования имели гипоехогенную или умеренно эхогенную однородную

структуру с ровными нечеткими контурами. Анализ данных показал, что при одностороннем поражении яичника размеры образования составляли от 3,2 см до 7,5 см, а при двухстороннем - от 10 см до 14,5 см. При первичном ультразвуковом исследовании в двух случаях были обнаружены одиночные локализованные поражения в одном из яичников. Патологический очаг был представлен в виде гипоехогенного однородного образования, размерами 4,5x3,8 см и 3,2x3,6 см, правильной формы и с хорошей периферической васкуляризацией. В данном случае ультразвуковая картина имела сходство с доброкачественными новообразованиями яичника. В остальных наблюдениях одновременно определялись похожие дополнительные очаги в других органах и тканях, что облегчало дифференциально-диагностический поиск (Рис. 2).

Изменения одного яичника с изолированным поражением лимфатических узлов (парааортальных, подвздошных и в одном случае надключичных) было выявлено у трех больных. При этом размеры новообразования яичника составили 5,3x4,8 см и 6,2x7,5 см (Рис. 3). Ультразвуковое изображение характеризовалось ровными контурами, однородной гипоехогенной структурой и хорошей периферической васкуляризацией. Генерализованный процесс с поражением двух яичников, мезентеральных, парааортальных и паховых лимфатических узлов, а также с очагами до 2,4 см в печени и распространением процесса по брюшине напоминал ультразвуковую картину диссеминированного рака яичников. Однако учитывая изменения в лимфатических узлах и данные анамнеза (лечение НХЛ мягких тканей и экстранодальной формы НХЛ с поражением тонкой кишки), можно было предположить рецидив лимфомы у двух пациенток.

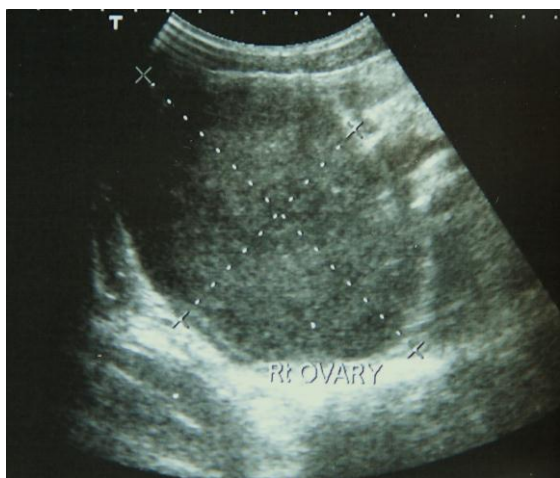


Рис. 1.

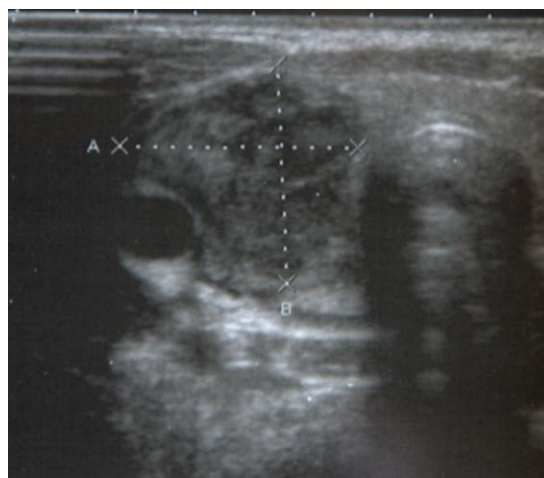


Рис. 2.

Рис. 1. УЗИ.

Эхограмма больной У. Поражение яичника при В-клеточной лимфоме.

Рис. 2. УЗИ.

Эхограмма больной У. НХЛ, поражение щитовидной железы при наличии изменений в яичниках.

В двух других случаях, с учётом данных ультразвукового исследования, нельзя было исключить диссеминированную форму рака яичников; однако сомнения вызывал невысокий уровень маркера СА-125, а также изменения в селезенке, которая в одном наблюдении была диффузно увеличена до размеров 19x8 см, а в другом - до 14x12,5 см. Изменения в большом сальнике в одном случае носили изолированный очаговый характер, диаметр двух узлов составлял 1,8 см и 2,5 см; в другом случае большой сальник не визуализировался. Такая генерализация процесса не исключает рак яичников, что подтверждают и данные литературы [17,18]. После неоднозначных результатов УЗТ и КТ диагностический поиск привел к необходимости проведения лапароскопии. Полученные

Вместе с тем проведенный анализ показывает необходимость использования метода для раннего выявления изменений в яичнике, диссеминации и прогрессирования НХЛ.

Лимфома с поражением яичка, по мнению многих авторов, относится к наиболее неблагоприятному варианту экстраодальных НХЛ с тенденцией к ранней генерализации и поражением центральной нервной системы (ЦНС) у мужчин пожилого и старческого возраста [19, 20]. Нами было выделено для анализа 32 клинических наблюдения НХЛ с поражением яичка. Средний возраст пациентов составил $67 \pm 4,9$ лет (62-89 лет). Все больные обращали внимание на увеличение в размерах мошонки и жаловались на тянущую боль в этой области, усиливающуюся при ходьбе. У 29 больных по-

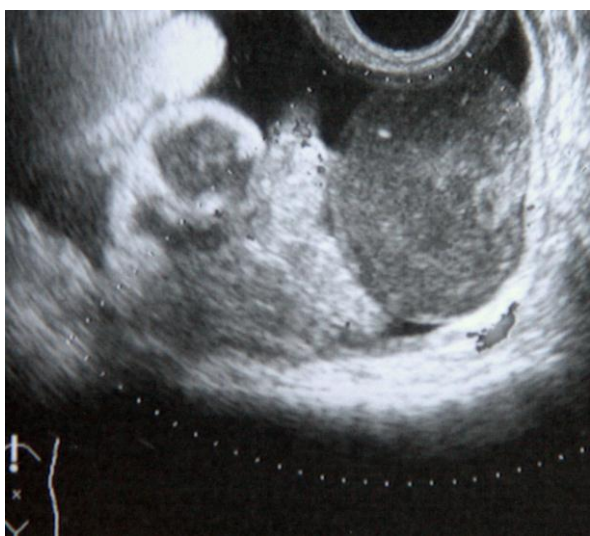


Рис. 3.

Рис. 3. УЗИ.

Эхограмма больной Ш. Измененный яичник при НХЛ.

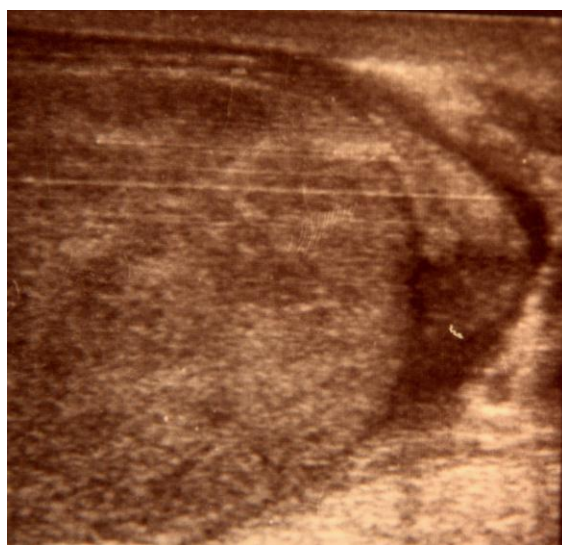


Рис. 4.

Рис. 4. Эхограмма правого яичка при НХЛ.

нами данные свидетельствуют о том, что ультразвуковая диагностика лимфомы яичников затруднительна, поскольку выявленные эхографические признаки НХЛ неспецифичны. Вместе с тем, выраженный полиморфизм полиорганного поражения при генерализации заболевания также приводит к диагностическим ошибкам. Наши наблюдения показали, что дифференциальный диагноз следует проводить как с доброкачественной опухолью яичников, так и с первичной злокачественной патологией, при этом нет строго специфичных признаков. Предположительный ультразвуковой диагноз лимфопролиферативного заболевания был выставлен лишь у 41,7% больных. Таким образом, небольшое число наблюдений не позволяет выявить дифференциально-диагностические критерии лимфомы яичников. Безусловно, эта задача является предметом дальнейшего изуче-

ражение яичка было выявлено при первом обращении, у 3 пациентов появление узла свидетельствовало о рецидиве НХЛ. При клиническом обследовании в области мошонки определялись атипичные пальпируемые образования, в большинстве случаев представляющие собой одиночные незначительно болезненные плотные очаги без явной гиперемии кожи над ними. Асимметрия и увеличение размеров гонад, их неровный контур, припухлость на стороне поражения были обнаружены у 23 (71,9%) больных (Рис. 4, Рис. 5).

При этом изменения были односторонними, у 9 (28,1%) пациентов изменения были двухсторонними, что было подтверждено после орхэктомии. Всего же операции были выполнены у 18 (56,2%) больных.

В-крупноклеточная лимфома была диа-

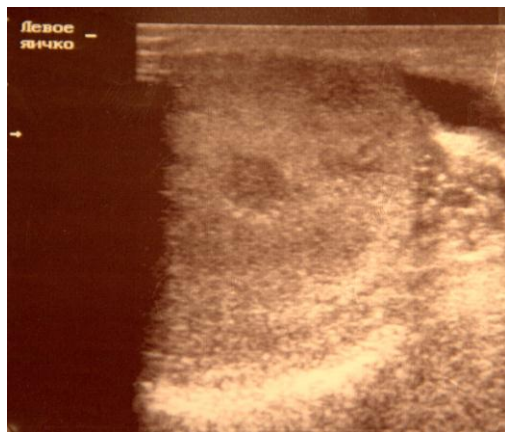


Рис. 5.

Рис. 5. Эхограмма измененного левого яичка при НХЛ.



Рис. 6.

Рис. 6. Эхограмма поражения яичка при лимфоме Беркитта.

гностирована у 26 (81,3%) больных, беркитто подобная - у 4 (12,5%) (Рис. 6), фолликулярная - у 2 (6,2%) пациентов.

Для 29 первичных больных стадия заболевания была установлена как I E стадия у 18 (62,1%) пациентов, на II E стадии - у 4 (13,8%) больных и у 7 пациентов (24,1%) на IV A стадии, с выявлением более двух экстранодальных зон (мягкие ткани, кости, головной мозг, селезенка, печень) или с поражением отдаленных лимфатических узлов (надключичные, парааортальные, паховые, подвздошные, мезентеральные). При обращении в поликлинику большинство пациентов находились в относительно удовлетворительном состоянии (ECOG 0-1). Анализ результатов ультразвукового исследования показал, что сонографическая картина поражений яичка при НХЛ разнообразна. При одностороннем поражении одного из яичек определялось одиночное однородное гипоэхогенное образование размерами от 2 до 12 см. При размерах до 3 см (3 наблюдения) прослеживалась неизменная ткань яичка, которая имела гомогенную, мелкозернистую структуру средней эхогенности, в двух случаях с наличием мелких кальцинатов. В 8 (I E стадия) наблюдениях опухоль располагалась по задней части яичка, в 12 случаях из-за больших размеров очага (более 5 см) было сложно установить его локализацию. В этих случаях образование имело неровный контур, беспорядочную структуру, эхосигнал различной интенсивности, паренхима органа не визуализировалась. С помощью цветного энергетического картирования была выявлена преимущественно периферическая или смешанная гиперваскуляризация. При одностороннем поражении яичка были обнаружены увеличенные лимфатические узлы в паховой области (на стороне поражения) и парааортальные лимфатические узлы на уровне L1-L4. Размеры лимфати-

ческих узлов были от 0,8 до 2,3 см, расположенные цепочкой, они имели гипоэхогенную однородную структуру. При биопсии паховой группы лимфатических узлов получено подтверждение лимфопролиферативного заболевания. В одном случае (IV стадия) помимо изменений в яичке были диагностированы изменения в селезенке в виде ее диффузного увеличения до 17x13,5 см, в печени - несколько гипоэхогенных очагов до 3,1 см в диаметре; увеличенные парааортальные лимфатические узлы на уровне грудного отдела позвоночника были представлены в виде пакета узлов 8x4,2 см. В двух других наблюдениях (IV A стадия) экстра-тестикакулярные очаги до 3,8 см находились в области паховых, подвздошных и надключичных лимфатических узлов, дополнительно, при помощи компьютерной томографии (КТ), у трех пациентов были найдены изменения в костях, а у одного больного - в головном мозге. В трех наблюдениях при билатеральном поражении яичек выявлялось более 3 узлов. У одного пациента помимо двух новообразований в гонадах (6,5x4,5 см и 3,8x4,2 см) обнаружена инфильтрация семенных канатиков и увеличенные паховые и надключичные лимфатические узлы от 2,3 см до 4,8 см, при пункционной биопсии которых был подтвержден диагноз фолликулярной лимфомы. Массивное двухстороннее поражение (размерами до 12 см) яичек, с очагами в печени (5,2x3,8 см), поражением надключичных лимфатических узлов и надпочечников обнаружено при беркиттоподобной лимфоме. При этом ультразвуковые признаки лимфопролиферативного заболевания были типичными и предположительный диагноз был поставлен при исследовании. Таким образом, ультразвуковыми признаками поражения яичек при НХЛ, по нашим данным, являлись: гипоэхогенный очаг с однородной структурой, ровным контуром, выра-

женной периферической васкуляризацией при небольших размерах и беспорядочной структурой, неровным контуром и смешанным типом васкуляризации при размерах более 5 см. Эхографическое отображение рецидива было идентично картине первичного поражения гонад. Информация, полученная при УЗИ, дала возможность уточнить распространенность специфического поражения и значительно сократить время обследования больного.

В современных условиях наилучшим способом визуализации органов мошонки является УЗТ, позволяющая оценить структурные и функциональные изменения. Неинвазивность, быстрота и безболезненность получения инфор-

мации разрешают врачу при необходимости проводить исследование в любое время. Цветное доплеровское картирование помогает уточнить характер поражения, что является важным при дифференциальной диагностике [12]. Наш опыт указывает на возможность заподозрить лимфопролиферативное заболевание уже на первом этапе обследования больного. В связи с этим, очевидна необходимость разработки ультразвуковых признаков НХЛ для правильной и своевременной постановки диагноза, сокращения времени обследования пациента и возможности адекватного мониторинга лечения.

Список литературы:

1. The Non- Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A Clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non- Hodgkin's Lymphoma. *Blood*.1997;89:3909-3918
2. Поддубная И.В. // Глава 35. Неходжинские лимфомы в Клинической онкогематологии под редакцией проф. М.А. Волковой. Москва. Медицина. 2007 г. стр. 724-770
3. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B.// Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group.// *J Clin Oncol*. Apr 1999;17(4):1244
4. Kosari F., Daneshbod Y., Parwaresch R., et al.// Lymphomas of the genital tract: a study of 186 cases and review of literature.// *Am. J. Surg. Pathol*. 2006, Sep. 30(9):1202-1203
5. Lago A.S., Robboy S.J. //Lymphoma of the Female genital tract - current status. //*Int. J. Gynaecol. Pathol.*- 2006 - 25:1-21.
6. Vang R., Medeiros L.J., Warnke R.A., et al. //Ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of eight primary cases // *Mod. Pathol.*- 2001.- 14(11).- p. 1093-1099.
7. Lagrange JL, Ramaiolli A., et al.// Non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centers. //*Ann .Oncol*. 12 (9): 1313-1319, 2001
8. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B.//Report of an international workshop to standardize response criteria for non- Hodgkin's lymphomas// NCI Sponsored International Working Group .//*J. Clin. Oncol.*. Apr. 1999;17(4): p.1244
9. Perlman S., Ben-Arie A., Feldberg E., et.al.// Non-Hodgkin's lymphoma presenting as advanced ovarian cancer--a case report and review of literature // *Int. J. Gynecol. Cancer.*- 2005.- 15(3).- P. 554-557.
10. Anand L., Stanley R. *Lymphoma of the Female Genital Tract: Current Status. Lymphoma of the Female Genital Tract: Current Status.* // *International Journal of Gynecological Pathology*. 25(1):1-21, January 2006.
11. Чекалова М.А., Зуев В.М.// Ультразвуковая диагностика в онкогинекологии./ Изд. Русский врач. Москва 2004, стр 36-38.
12. Шолохов В.Н., Ленэдаму П.И., Бухаркин Б.В. ,Чабан Н.Н.// Динамика ультразвуковой картины органов малого таза и забрюшинного пространства в зависимости от вида и эффективности лечения больных раком предстательной железы./ *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2003- № 1 стр.18-22.
13. Soh E., Berman L.H., Grant J.W. et.al.// Ultrasound-guided core-needle biopsy of testis for focal indeterminate intertesticular lesions.// *Eur. Radiol.* -2008- Dec. -18(12):p.2990-2996
14. Vandervelde. C; Kamani, T; Varghese, A., et.al.// A study to evaluate the efficacy of image-guided core biopsy in the diagnosis and management of lymphoma – results in 103 biopsies. *Eur J Radiol*. 2007 (10) p.1016
15. Zucca E, Conconi A, Mughai T, et.al.// Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group: *J Clin Oncol*, 1, 21 (1), 20-27, 2003
16. Molina A, Pezner RD. // Non-Hodgkin's lymphoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 5th ed. Melville, NY: PRR, Inc; 2000:583-618
17. Morris-Stiff G., Cheang P., Key S. et.al. // Does the surgeon still have a role to play in the diagnosis and management of lymphomas? // *World J Surg Oncol*. 2008; (6), p.13
18. Ayhan A, Guvenal T, Salman MC et al. The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecol Oncol* 2005; 98(2): 235–41
19. Crawshaw J., Sohaib S.A. // Primary non-Hodgkin's lymphoma of the ovaries: imaging findings. *British Journal of Radiology* (2007) 80, p. e155-158
20. Vitolo U., Ferreri A.J., Zucca E. // Primary testicular lymphoma./ *Crit .Rev. Oncol. Hematol.*, 2008, Feb. - 65(2): 183-189
21. Darby S., Hancock B.W. // Localised non-Hodgkin's lymphoma of the testis: the Sheffield Lymphoma Group experience. //*Int. J. Oncol.*, 2005- 26 (4): 1093-1099