

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ КОЛЬЦА ПИРОГОВА-ВАЛЬДЕЙЕРА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Югай А.Л.,¹ Дорوفеев А.Л.,¹ Калита А.А.,² Комарова М.В.,² Яровенко Е.Б.²

¹ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, yugai_albina@mail.ru

²КГБУЗ «Клинико-диагностический центр» Министерства Хабаровского края, г. Хабаровск

Высокая частота лимфосарком глотки, которые составляет до 13% от всех злокачественных опухолей этой области и сочетается с увеличением числа экстранодальных форм неходжкинских лимфом (НХЛ). Данное заболевание часто манифестирует как локальная или регионарная опухоль, риск заболеть повышается с возрастом и достигает пика к 80–90 годам. Патогномичных симптомов и синдромов для НХЛ не существует, клиническая картина зависит от локализации опухолевого очага. Вопросы диагностики и лечения больных опухолями ротоглотки являются наиболее трудными в онкологии. Это обусловлено анатомическим строением и топографией глотки, латентным течением опухолевого процесса, ранним метастазированием, разнообразием клинических проявлений и, трудностями дифференциальной диагностики. Врачи первого контакта недостаточно знакомы с клиническими проявлениями и протоколами диагностики на амбулаторном этапе злокачественных опухолей глотки. В этой связи предлагаемый нами компиляционный алгоритм диагностики данного заболевания на амбулаторном этапе для всех врачей первичного контакта должен выстраиваться по единственному направлению: надо заподозрить и исключить злокачественное новообразование ротоглотки. Проявление оперативности и настойчивости в координации усилий врачей-специалистов по данной проблеме – решающая роль терапевтов и семейных врачей.

Ключевые слова: лимфосаркома глотки, экстранодальные формы неходжкинских лимфом (НХЛ), клинические проявления, врачебные ошибки, алгоритм.

ALGORITHM OF DIAGNOSTICS OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA OF WALDEYER'S RING AT THE OUT-PATIENT

Yugay A.L., Dorofeev A.L., Kalita A.A., Komarova M.V., Yarovenko E.B.

¹The Far Eastern State Medical University, yugai_albina@mail.ru

²"Clinical - Diagnostic Center" of the Ministry of the Khabarovsk Territory

High frequency and is combined by a throat lymphosarcoma which makes to 13% of all malignant tumors of this area with increase in number the extrafocal form of the Non-Hodgkinlymphoma. This disease often demonstrates as a local tumor or tumor area, risk to ache raises with age and reaches peak by 80–90 years. Principal symptoms and syndromes for NHL don't exist, the clinical picture depends on location of the tumor. Questions of diagnostics and treatment of patients by tumors of a rotoglotka are the most difficult in oncology. It is caused by an anatomic structure and throat topography, the latent course of tumoral process, an early metastasis, a variety of clinical manifestations and, difficulties of differential diagnostics. Doctors of the first contact are insufficiently familiar with clinical manifestations and diagnostics protocols at an out-patient stage of malignant tumors of a throat. In this regard, the combined algorithm of diagnostics of the given disease offered by us at an out-patient stage for all doctors of primary contact has to be built in the only direction: it is necessary to suspect and exclude a malignant new growth of a rotoglotka. To show efficiency and persistence in coordination of efforts of specialists doctors on this problem – a foremost task of therapists and family doctors.

Keywords: throat lymphosarcoma, extrafocal form of the Non-Hodgkinlymphoma (NHL), medical mistakes, medical errors, algorithm.

В России лимфосаркомы составляют 5% от всех злокачественных опухолей и в 1,7% случаев являются причиной смерти от злокачественных опухолей. Во всем мире увеличивается число экстранодальных форм неходжкинских лимфом (НХЛ), которые составляют 24 – 48% среди вновь выявленных НХЛ и часто манифестируют как локальные или локорегионарные опухоли. При НХЛ поражение кольца Пирогова-Вальдейера относится

к экстранодальным поражениям и встречается в 19,4% случаев. Частота лимфосарком глотки составляет до 13% от всех злокачественных опухолей этой области, а риск заболеть повышается с возрастом и достигает пика к 80–90 годам [8, 12].

Патогномоничных симптомов и синдромов для НХЛ не существует, клиническая картина зависит от локализации опухолевого очага.

Вопросы диагностики и лечения больных опухолями ротоглотки являются серьезной проблемой в онкологии. Это обусловлено анатомическим строением и топографией глотки, латентным течением опухолевого процесса, ранним метастазированием, разнообразием клинических проявлений и, следовательно, трудностями дифференциальной диагностики.

Врачи первого контакта мало знакомы с клиническими проявлениями (особенно на ранней стадии) и протоколами диагностики на амбулаторном этапе злокачественных опухолей глотки, поэтому ошибки составляют до 60-80% [1]. В связи с этим приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка Д., 70 лет, обратилась с жалобами на чувство «удушья и комка» в горле. Болела около 1,5 месяцев. Самостоятельно обратилась к оториноларингологу (визит 1), который выставил диагноз хронического тонзиллита, по поводу обострения которого было назначено местное лечение. Улучшения состояния не было, поэтому обратилась к врачу общей практики (ВОП) по месту жительства. Последние 5 лет регулярно наблюдалась в поликлинике по поводу гипертонической болезни; в анамнезе указаний на частые острые тонзиллиты в молодом возрасте не было.

Осмотр ВОП: состояние удовлетворительное. Т–36,6⁰С; ЧД–18 в 1мин., ЧСС–70 в 1мин., АД – 140/90 мм рт. ст. Кожа и слизистые оболочки чистые, бледно-розовые. Подчелюстные лимфатические узлы (ЛУ) увеличены больше слева до 1,8 см в диаметре, подвижные, умеренно болезненные. Задняя стенка глотки бледно-розовая, небные миндалины гипертрофированы до 2-й степени. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритм правильный. По другим органам – без патологических изменений. Предварительный диагноз: хронический тонзиллит, декомпенсация, ремиссия. Двусторонняя лимфаденопатия (ЛА) подчелюстной области.

Результаты обследования: общий анализ крови (ОАК) №1 (подсчет на анализаторе без Le-формулы) – норма. Посев с миндалин: клебсиелла пневмонии +++, чувствительная к ципрофлоксацину. В связи с отсутствием положительной динамики после 7-дневного курса ципрофлоксацином ВОП направил больную на консультацию к оториноларингологу для исключения онкологического поражения глотки.

Диагноз оториноларинголога стационара (визит 2) – паратонзиллярный абсцесс; произведено его вскрытие и дренирование. ОАК №2 (подсчет на анализаторе без Le-формулы) – норма.

Пациентка выписана на амбулаторное долечивание в удовлетворительном состоянии. После 2-недельного амбулаторного лечения (амоксиклав 2,0 в сутки 14 дней; новокаиновые блокады; УВЧ на подчелюстную область) чувство удушья и комка в горле усилилось. Объективно: сохранялась лимфаденопатия подчелюстной области; небные миндалины увеличились до 3-й степени, по поводу чего пациентка снова была направлена ВОП на дообследование.

Оториноларингологом (визит 3) выполнена пункция паратонзиллярной клетчатки в связи с подозрением на новообразование в миндалинах. Пунктат – цитогамма воспаления. Больная выписана с рекомендациями дообследования в амбулаторных условиях.

СКТ ротоглотки, шейных и подмышечных ЛУ: КТ-признаки системной шейной лимфаденопатии, умеренно выраженная лимфаденопатия подмышечных лимфатических узлов с обеих сторон.

Анализ крови на CMV (IgG): высокий положительный титр 1:160 Me/мл.

Стоматолог, эндокринолог, фтизиатр – патологии нет.

Иммунограмма: признаки воспалительного процесса. Авидность к ЦМВ более 90%.

ЭГДС: эритематозная гастродуоденопатия, асимметрия гортани.

ОАК №3 (подсчет на анализаторе без Le-формулы) – норма.

Заключение онколога (визит 1): хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин 2-3ст. Хронический регионарный неспецифический шейный лимфаденит. Хроническая ЦМВ-инфекция. Достоверных данных за онкопатологию ЛОР-органов не выявлено. Назначено лечение: гексализ, бронхомунал, циклоферон по схеме, цетрин, УФО носа, ротоглотки. На фоне лечения регресса симптоматики не было; присоединились жалобы на осиплость голоса, выраженную сухость во рту, носу, поперхивание при еде, утомляемость в мышцах лица при жевании, боли в голеностопных суставах. Объективно: двусторонняя ЛА подчелюстной области, больше слева, и гипертрофия небных миндалин до 3-й ст.

По подозрению на синдром Шегрена осмотрена ревматологом, который рекомендовал биопсию ЛУ подчелюстной области.

ОАК №4: эритроциты– $5.0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин– 142г/л, *тромбоциты*– $130,0 \times 10^9/л$, *лейкоциты*– $11.6 \times 10^9/л$ (подсчет Le-формулы вручную): *лимфоциты*–15%, *моноциты*–13%, *метамиелоциты* – 1%, *миелоциты*–1%, *п/я*–16%, *с/я*–51%, *эоз* –2%, *плазматические клетки* –1%, *СОЭ*–27 мм/ч.

Несмотря на появившиеся гематологические изменения, по приоритету симптоматики нарастающего «удушья в горле» пациентка вновь госпитализирована в ЛОР-клинику (визит 4), где была произведена биопсия правой небной миндалины. В биоптате – признаки воспаления. Получала лечение системными глюкокортикостероидами; выписана с незначительным улучшением.

ВОП повторно направил к онкологу (визит 2), который произвел биопсию лимфатических узлов.

Заключение патогистологического и иммуногистохимического исследований биоптата ЛУ: НХЛ В-клеточной линейности. Высокий уровень пролиферативной активности (наиболее вероятен бластоидный вариант лимфомы мантийной зоны).

При бронхоскопии была выявлена опухоль носоглотки, глотки.

Заключительный клинический диагноз: В-клеточная неходжкинская лимфома (бластоидный вариант лимфомы мантийной зоны), первичное поражение небных миндалин, носоглотки, подчелюстных, шейных, надключичных, подмышечных лимфатических узлов, средостения, IV ст., II кл. гр.

Пациентка была передана под наблюдение в краевой клинический центр онкологии. Проведено 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ): мабтера, циклофосфан, винкристин, адрибластин, преднизолон, но, несмотря на это, пациентка умерла. С момента появления первых симптомов болезни до постановки диагноза прошло 14 мес., до момента смерти – 28 мес.

Современное состояние клинической онкологии позволяет утверждать, что существует реальная возможность добиться стойкого излечения или продолжительной ремиссии у большинства больных злокачественными опухолями, при условии своевременного выявления заболевания и назначения адекватного лечения [2]. Особенно обидно, когда имеют место опухоли визуальных локализаций, а «диагностический настрой», недостаточное и (или) неправильное использование диагностических методов или предвзятое толкование клинических симптомов уводят врача-специалиста от реальной клинической картины болезни.

Данный клинический пример побудил к проведению работы над ошибками с вытекающим руководством к действию, а не «бросанию камней в чей-то огород».

Анализ этого случая с довольно ранним обращением к оториноларингологу и поздней «коллективной» диагностикой НХЛ врачами-специалистами привел к необходимости поиска документов – протоколов ведения пациентов с новообразованиями в ротоглотке для врачей первичного звена. При этом известно, что невысокая частота распространенности не позволяет одному исследователю накопить большой опыт в диагностике данной патологии,

и это порождает соответствующие трудности и «закономерные» ошибки. Большинство больных (96,18%) с опухолями гортаноглотки поступают в стационар при распространенности процесса III и IV стадии, и 57,38% из них уже имеют регионарные метастазы в шейные ЛУ [6].

Изучение литературы по диагностике были разделены на 2 направления: «на прием пришел пациент старше 60 лет с гипертрофией миндалин 2-й степени и выше»; «на прием пришел пациент старше 60 лет с ЛА [5]».

Оказалось, что нет ясности по поводу информативности различных методов исследования и их роли в своевременной диагностике НХЛ. Не разработан четкий алгоритм диагностических мероприятий для врачей первичного контакта. Не ясно, существуют ли какие-либо клинические признаки, позволяющие провести дифференциальный диагноз между первичной опухолью, метастатическим поражением и другими злокачественными опухолями глоточного кольца [6]. При всем этом у врачей онкологов имеются протоколы дифференцированного лечения НХЛ [7, 10].

Диагностика злокачественных новообразований глоточного кольца Пирогова-Вальдейера – однозначно междисциплинарная проблема, требующая усилий не только врачей-клиницистов оториноларингологов, онкологов, онкогематологов, но и врачей-диагностов рентгенологов, сонологов, эндоскопистов, цитологов, гистологов и т.д. Следует констатировать, что не всегда между этими специалистами существует необходимое взаимопонимание и взаимодействие, особенно, если они не находятся «в одних стенах». И чем шире становится круг этих врачей, чем больше времени затрачивается на *хаотично* назначаемые, в том числе дорогостоящие, методы диагностики, тем хуже ответ на ПХТ и прогноз жизни. Последний при НХЛ определяется Международным прогностическим индексом (МПИ, IPI) при котором оцениваются 5 показателей: возраст старше 60 лет; повышение уровня ЛДГ (любое значение выше нормы); число экстранодальных очагов >1; общий статус, соответствующий ≥ 2 степени по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); III–IV стадии (Ann Arbor Classification, AAC, 1971). Каждый неблагоприятный показатель МПИ оценивается в 1 балл. Наличие двух и более баллов отрицательно сказываются на прогнозе заболевания, независимо от морфологического варианта НХЛ [4, 13, 14].

Поэтому решающую координирующую роль в диагностике на амбулаторном этапе должен сыграть лечащий врач, а не врач-консультант. Предлагаемый алгоритм позволит систематизировать все данные исследований больных в одних руках в более сжатые сроки, а не быть врачу просто «межведомственно-междисциплинарным диспетчером».

Предлагаемый нами компиляционный протокол диагностики НХЛ в первичном звене должен выстраиваться по *единственному* направлению: «если на прием пришел пациент старше 60 лет с гипертрофией миндалин и региональной лимфаденопатией» – это не банальное воспаление!!! (даже при наличии в анамнезе хронических заболеваний ротоглотки с детства). Прежде всего, надо заподозрить и исключать злокачественное новообразование ротоглотки с лимфаденопатией. Проявление оперативности и настойчивости врачом первого контакта в координации усилий врачей-специалистов по данной проблеме – залог диагностического успеха и жизненного прогноза пациента.

Алгоритм диагностики злокачественных новообразований ротоглотки на амбулаторном этапе [5, 7, 10, 11]:

1. Настораживающие ранее отсутствовавшие дискомфортные явления: ощущение инородного тела в глотке, локальная боль, усиление саливации, заложенность носа у пациента старше 60 лет.
2. Детальный сбор анамнеза с особым вниманием к наличию симптомов интоксикации, дебютного тонзиллита в этом возрасте и темпу роста ЛУ. Сам по себе размер ЛУ обычно не дает возможности предположить этиологию ЛА.
3. Тщательное пальпаторное обследование всех групп периферических ЛУ, печени и селезенки. В большинстве случаев нормальным размером ЛУ у взрослых считается диаметр не более 1см. Локтевой ЛУ более 0,5см, а паховые – более 1,5см в диаметре следует считать патологически измененными. При объеме ЛУ не более 1см² чаще отмечается реактивная ЛА, а при больше 2см² следует подозревать опухолевый или гранулематозный процесс.
4. Алгоритм рутинного параклинического обследования после первичного осмотра больного:
 - общий анализ крови с определением количества тромбоцитов, лейкоцитарной формулы (*подсчет вручную*);
 - общий анализ мочи;
 - биохимическое исследование крови (*ЛДГ*, креатинин, билирубин, общий белок, АСТ, АЛТ, ЩФ, мочевиная кислота, острофазовые показатели, K⁺, Na⁺, Ca²⁺);
 - определение маркеров гепатитов В и С, ВИЧ;
 - RW;
 - рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях;
 - УЗИ печени, селезенки;
 - *УЗИ пораженных периферических ЛУ*;
 - *осмотр оториноларинголога (состояние небных миндалин и носоглотки) с фиброларингоскопией*. Фиброэндоскопия – для выявления злокачественной опухоли гортаноглотки на ранних стадиях при наличии каких-либо дисфагических явлений;

непрямая зеркальная гипофарингоскопия оказывается успешной при экзофитном росте опухоли и расположении ее в проксимальном (перепончатом) отделе гортаноглотки.

5. Определить МПИ. 0 степень шкалы ECOG [3] – способен осуществлять нормальную физическую деятельность без ограничений; 1 – ограничение на энергичную физическую деятельность; амбулаторное лечение; способен к несложной или малоподвижной деятельности, например: нетяжелая работа на дому, офисным работником; 2 – амбулаторное лечение; способен заботиться о себе, но не способен к какой бы то ни было трудовой деятельности; проводит более 50% времени вне постели; 3 – ограниченно способен заботиться о себе, но вынужден проводить в постели или сидя более 50% времени; 4 – полная недееспособность; полностью неспособен заботиться о себе; полностью прикован к постели или стулу; 5 – смерть.

6. В случаях неэффективности проводимых консервативных диагностических мероприятий *в течение 10 дней* и при отсутствии местных проявлений банальных заболеваний необходимо проведение дополнительных исследований (компетенция врачей-специалистов):

а) *биопсии ЛУ, если ЛУ сохраняются увеличенными в диаметре больше 1 см сроком более 1 месяца без установленных причин. Удаляется полностью самый рано появившийся ЛУ (кроме паховых), который не должен быть механически поврежден. Недостаточна для начальной диагностики пункционная биопсия (цитологическое исследование)!;*

б) гистологическое и иммуногистохимическое исследования ЛУ или опухоли;

в) рентгенологические (с контрастированием или без-) и компьютерно-томографические (КТ) методы информативны (степень распространенности опухоли, выраженность глоточных нарушений) лишь при достижении опухолью гортаноглотки определенного объема, но не являются достаточным основанием для диагностики новообразований этой локализации.

7. Дополнительному исследованию должны быть подвергнуты органы, со стороны которых больной испытывает дискомфорт (группа крови и резус-фактор; КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза; трепанобиопсия и миелограмма; сцинтиграфия с галлием; остеосцинтиграфия – по показаниям).

Список литературы

1. Ашуров З.М. Неходжкинская лимфома глоточного кольца Пирогова – Вальдейера /З.М. Ашуров, С.В. Сынебогов, Л.Б. Денисова и др. //Вестник оториноларингологии. – 2004. – №4. – С. 54-56.

2. Бутенко А. В. Причины врачебных ошибок в клинической онкологии и пути их предупреждения /А.В. Бутенко // Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. – М.: МЦФЭР, 2011. – № 6. – С. 94-101.
3. Вашакмадзе Л.А., Хомяков В.М., Волкова Е.Э. Комплексная профилактика послеоперационных осложнений при хирургическом и комбинированном лечении больных раком грудного отдела пищевода. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – С.7.
4. Давыдов М.И. Онкология: учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 288.
5. Зайков С.В. Дифференциальная диагностика синдрома лимфаденопатии // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 4. – С. 16-24.
6. Исмагулова Э.К. Злокачественные новообразования лимфоидного кольца глотки (клиника, диагностика, лечение) Автореферат докт. Диссертации.– М., 2005. – С. 206.
7. Клинический протокол «Неходжкинские лимфомы» // Медицинская информационная платформа <http://diseases.pdl.kz/disease/view/MTM2MjU%3D/fDB8> (дата обращения: 18.10.2015).
8. Поддубная И.В., Дёмина Е.А. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом // Практическая онкология. – 2004. – Т.5. – № 3. – С. 176-184.
9. Пономарева О.В., Юрченко О.В. Неходжкинские злокачественные лимфомы из клеток маргинальной зоны: диагностика и лечение // Онкология. – 2013. – Т.15. – № 3. – С. 241-253.
10. Приказ Российского научного центра рентгенорадиологии Минздравсоцразвития от 20.09.2010 № 92-0 «Лечение неходжкинских лимфом». Клинический протокол С82-С85/10.
11. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология».
12. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология неходжкинских лимфом // Практическая онкология. – 2004. – Т.5. – № 3. – С. 163-168.
13. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project // New Engl. J. Med. - 1993. - vol. 329. – p. 987 - 994.
14. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification //Cancer Res.. - 1971. - vol. 31. – p. 1860 - 1861.

Рецензенты:

Косых Н.Э., д.м.н., профессор, зав. курсом онкологии на кафедре госпитальной хирургии с курсом онкологии ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава России, г. Хабаровск;

Ушакова О.В., д.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики и профилактической медицины КГБОУ ДПО «ИПКСЗ», г. Хабаровск.