

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117



## Эпидемиологические и клинические особенности лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи

Ф.Ш. Камолова<sup>1</sup>, А.М. Мудунов<sup>2</sup>, П.А. Зейналова<sup>2</sup>, Л.Ю. Гривцова<sup>3</sup>, Г.Ф. Аллахвердиева<sup>2</sup>, Р.И. Азизян<sup>1</sup>, А.А. Ахундов<sup>1</sup>, И.А. Задеренко<sup>1</sup>, М.В. Болотин<sup>1</sup>, Д.К. Стельмах<sup>1</sup>, В.И. Сокогуров<sup>1</sup>, К.Д. Илькаев<sup>1</sup>, В.Т. Циклаури<sup>1</sup>, И.М. Гельфанд<sup>1</sup>, М.Б. Пак<sup>2</sup>, О.Л. Тимофеева<sup>2</sup>, Ю.Е. Рябухина<sup>2</sup>, Ф.М. Аббасбейли<sup>2</sup>, Ц. Чжао<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

<sup>3</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

**Контакты:** Фазилатхон Шарабиддиновна Камолова [fazilatdr@yandex.ru](mailto:fazilatdr@yandex.ru)

**Введение.** Лимфомы – гетерогенная группа опухолей лимфоидной и кроветворной систем, нередко опухолевый процесс развивается в области головы и шеи, включая покровные ткани, орбиту, полость носа, околоносовые пазухи, полость рта, глотку, слюнные железы, щитовидную железу, а также лимфатические узлы шеи. Сложности дифференциальной диагностики лимфом области головы и шеи существенны, поскольку очень часто процесс сочетается с другой, неопухолевой патологией. Высокая гетерогенность лимфом области головы и шеи требует структуризации знаний относительно их эпидемиологии и клинических проявлений.

**Цель исследования** – изучение эпидемиологических и клинических особенностей лимфопролиферативных заболеваний области головы и шеи, что приведет к повышению качества диагностики данной нозологической группы опухолей.

**Материалы и методы.** Проведена оценка частоты выявления лимфопролиферативных заболеваний, поражающих область головы и шеи, на основании изучения эпикризов и клинических данных 174 пациентов, госпитализированных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2000 по 2020 г.

**Результаты.** С учетом современной клинко-морфологической классификации лимфом Всемирной организации здравоохранения (2017) представлены сведения об особенностях локализации очагов поражения, характерные признаки экстранодальных очагов и лимфатических узлов. На достаточной когорте пациентов определена частота выявляемых различных подтипов неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина.

**Заключение.** На основании анализа клинических и морфологических особенностей ЛПЗ области головы и шеи подробно охарактеризованы эпидемиологические и клинические особенности, а также выявлены отличия в клинических проявлениях неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина с преимущественным поражением области головы и шеи.

**Ключевые слова:** лимфома, область головы и шеи, неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, экстранодальное поражение, лимфатический узел

**Для цитирования:** Камолова Ф.Ш., Мудунов А.М., Зейналова П.А. и др. Эпидемиологические и клинические особенности лимфопролиферативных заболеваний с поражением органов головы и шеи. Онкогематология 2021;16(3):105–117. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117.

### Epidemiological and clinical features of lymphoproliferative diseases in the head and neck region

F.Sh. Kamolova<sup>1</sup>, A.M. Mudunov<sup>2</sup>, P.A. Zeynalova<sup>2</sup>, L. Yu. Grivtsova<sup>3</sup>, G.F. Allakhverdieva<sup>2</sup>, R.I. Azizyan<sup>1</sup>, A.A. Akhundov<sup>1</sup>, I.A. Zaderenko<sup>1</sup>, M.V. Bolotin<sup>1</sup>, D.K. Stelmakh<sup>1</sup>, V.I. Sokorotov<sup>1</sup>, K.D. Il'kaev<sup>1</sup>, V.T. Tsiklauri<sup>1</sup>, I.M. Gelfand<sup>1</sup>, M.B. Pak<sup>2</sup>, O.L. Timofeeva<sup>2</sup>, Yu.E. Ryabukhina<sup>2</sup>, F.M. Abbasbeyli<sup>2</sup>, Ts. Chzhao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

<sup>3</sup>A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia

**Contacts:** Fazilatkhon Sharabiddinova Kamolova [fazilatdr@yandex.ru](mailto:fazilatdr@yandex.ru)

**Background.** Lymphomas are a heterogeneous group of the lymphoid and hematopoietic system tumors. Neoplastic process often develops in head and neck area, including the integumentary tissues, orbit, nasal cavity, paranasal sinuses, oral cavity, pharynx, salivary glands, thyroid gland, as well as neck lymph nodes. The difficulties of head and neck lymphomas diagnosis are significant, since very often there is a combined non-tumor pathology. The high heterogeneity of lymphomas in the head and neck area requires structuring knowledge about their epidemiology and clinical manifestations.

**Objective:** to study the epidemiological and clinical features of the head and neck lymphoproliferative diseases, which will lead to an improvement in diagnostic quality of this nosology's.

**Materials and methods.** The frequency of head and neck lymphoproliferative diseases detection was estimated based on the study of epicrisis and clinical data of 174 patients hospitalized at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in the period from 2000 to 2020.

**Results.** Taking into account the modern clinical and morphological classification of lymphomas of the World Health Organization (2017), information about the features of localization, characteristic signs of extranodal foci and lymph nodes is presented. Detection frequency of various subtypes non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas were determined on a sufficient cohort of patients.

**Conclusion.** Based on the analysis of clinical and morphological features of head and neck lymphomas, epidemiological and clinical features are described in detail, and differences in the symptoms and clinical manifestations of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphomas with a predominant head and neck involvement are revealed.

**Key words:** head and neck lymphomas, non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's lymphoma, extranodal involvement, lymph nodes

**For citation:** Kamolova F.Sh., Mudunov A.M., Zeynalova P.A. et al. Epidemiological and clinical features of lymphoproliferative diseases in the head and neck region. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(3):105–17. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117.

## Введение

Лимфомы представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей лимфоидной и кроветворной тканей. В связи с широкой распространенностью и значительной функциональной гетерогенностью клеток лимфолифферативные заболевания (ЛПЗ) могут возникать фактически в любом органе и иметь различные гистологические черты, клинические проявления и прогноз. Если опухоль первично возникает в лимфоидной ткани, расположенной вне костного мозга (в лимфатических узлах (ЛУ)), такое заболевание называют термином «лимфома». При развитии лимфомы из лимфоидной ткани какого-либо органа к термину «лимфома» добавляется указание органа, из лимфоидной ткани которого данная опухоль происходит.

Достаточно часто опухолевый процесс развивается в любой области головы и шеи, включая покровные ткани, орбиту, полость носа, околоносовые пазухи, полость рта, глотку, слюнные железы, щитовидную железу, а также ЛУ шеи.

Частота неходжкинских лимфом (НХЛ) в разных странах составляет в год 1,6–17,1 случая на 100 тыс. мужского населения и 0,7–11,7 случая на 100 тыс. женского населения. Наиболее высокие показатели регистрируют в США, Канаде, Австрии, Израиле [1].

В России заболеваемость НХЛ составляет 2,1–3,3 случая на 100 тыс. населения в год, ежегодный абсолютный показатель заболеваемости для обоих полов – 9631 человек, показатель смертности – 4387 человек [2]. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома является наиболее распространенным вариантом ЛПЗ взрослых (30–40 % всех НХЛ). В возрасте

до 18 лет частота этого варианта В-клеточной опухоли не превышает 8–10 %. Заболеваемость составляет в среднем 4–5 на 100 тыс. населения, ежегодно в мире диагностируют 123 тыс. новых случаев диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы [3].

Частота лимфом Ходжкина (ЛХ) составляет 16–17 % всех лимфом, показатель заболеваемости – 0,1–5,7 случая на 100 тыс. населения. Наиболее высокую заболеваемость регистрируют в странах Среднего Востока, Восточной Европы, США и Австрии. На долю классического варианта ЛХ приходится 95 % всех случаев ЛХ [4, 5].

В России в 2016 г. заболеваемость классической ЛХ составила 2–3 случая на 100 тыс. населения [6].

Обобщенных статистических данных, касающихся первичных НХЛ и ЛХ области головы и шеи, в отечественных и зарубежных публикациях не представлено. Имеются лишь сообщения о 11–33 % случаев вовлеченности отдельных органов головы и шеи в общую картину лимфолифферативного поражения [7–16].

Согласно представленным сведениям преимущественной локализацией поражения является кольцо Вальдейера (носоглотка, ротоглотка, небные миндалины, основание языка), далее следуют слюнные железы, щитовидная железа, слизистая оболочка полости рта, полость носа и придаточные пазухи носа. Стадия дифференцировки клеток, из которых состоит опухоль, и характер роста внутри вовлеченного ЛУ (фолликулярный или диффузный) определяют клиническую картину заболевания и прогноз.

В России чаще, чем в США и Западной Европе, регистрируют диффузные В-клеточные крупноклеточные

лимфомы, агрессивные по клиническому течению и прогностически менее благоприятные. Среди подтипов ЛХ в России и за рубежом чаще всего встречаются 2 варианта: нодулярный склероз и смешанно-клеточный [3]. По данным Российского регистра 2020 г., в период с 2015 г. зарегистрировано 4512 случаев НХЛ [17].

Сложности дифференциальной диагностики лимфом области головы и шеи существенны, поскольку очень часто процесс сочетается с другой, неопухолевой патологией. Клинические проявления при лимфоме и интенсивность выраженности отдельных симптомов во многом зависят от степени дифференцировки клеток, составляющих морфологическую структуру опухоли. В области головы и шеи лимфоматозные поражения выявляются в основном в стадии генерализации системного опухолевого заболевания. Это диктует необходимость тщательного анализа и описания наиболее характерных признаков ЛПЗ с поражением органов головы и шеи.

Высокая гетерогенность лимфом области головы и шеи требует структуризации знаний относительно их эпидемиологии и клинических проявлений.

**Цель исследования** — изучение эпидемиологических и клинических особенностей лимфопролиферативных заболеваний области головы и шеи, что приведет к повышению качества диагностики данной нозологической группы опухолей.

### Материалы и методы

Проведен анализ данных комплексного диагностического обследования 174 пациентов с ЛПЗ головы и шеи, наблюдавшихся ретроспективно и проспективно (117 (67,2 %) и 57 (32,8 %) пациентов соответственно) и получивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2000 по 2020 г.

Анализируемый период наблюдения за пациентами разделен на 2 этапа: догоспитальный, который включает время с момента появления первых жалоб до обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; госпитальный этап — тактика ведения пациентов до установления диагноза.

Критерием включения пациента в исследование явились данные о наличии ЛПЗ (данные гистологических заключений) и локализации процесса в области головы и шеи. Сбор и анализ данных пациентов проводили на базе госпитального регистра, архива отделения патологической анатомии, лаборатории клинической цитологии и поликлинического архива. Были изучены и проанализированы истории болезней, гистологические и цитологические материалы (стекла, блоки, заключения), записи в поликлинических картах. Разработан кодификатор, в базу данных которого внесен ряд основных оцениваемых информационных признаков, отвечающих задачам исследования: возраст, пол, длительность анамнеза до установления диагноза, до начала лечения, клиническая и морфологи-

ческая характеристика опухолевого процесса, методы диагностики.

Материал обработан методом математической статистики с использованием компьютерной программы электронных таблиц Microsoft Excel, Statistica для Windows v.10.

### Результаты и обсуждение

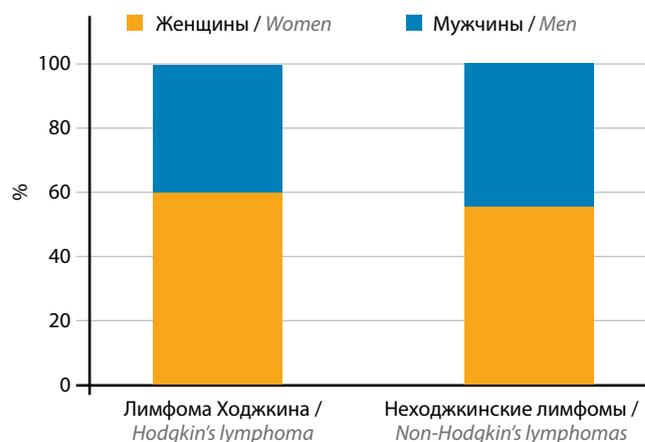
Лимфома является 3-м по распространенности злокачественным заболеванием в мире, составляя 3 % в структуре злокачественных опухолей.

По данным мировой статистики, опухоли головы и шеи составляют 12 % среди всех злокачественных новообразований и 3-е место в данной локализации принадлежит лимфомам после плоскоклеточного рака и рака щитовидной железы [9]. Поэтому в дифференциальной диагностике опухолевой патологии головы и шеи следует обязательно учитывать высокую вероятность лимфомы.

По данным онкологического регистра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 2000–2020 гг., среди всех пациентов с ЛПЗ доля пациентов с локализацией процесса в области головы и шеи составила 1,6 % (174 из 10 803 пациентов с ЛПЗ). Среди всех опухолей, локализованных в области головы и шеи, частота ЛПЗ (НХЛ + ЛХ) составила 0,6 % (174 из 28 160 пациентов).

На основании данных обследования 174 пациентов диагноз НХЛ был установлен у 129 (74,1 %) пациентов, ЛХ — у 45 (25,9 %). Эти данные согласуются с наблюдениями зарубежных коллег, в которых частота НХЛ и ЛХ области головы и шеи составила 87,3 и 12,7 % соответственно [16].

В анализируемой группе преобладали женщины — 98 (56,3 %) против 76 (43,7 %) мужчин. Соотношение полов составило 1:1,3 (рис. 1). По нашим данным, среди больных ЛХ и пациентов с НХЛ с локализацией в области головы и шеи преобладали женщины. Данный признак отличал ЛПЗ головы и шеи от злокачественных



**Рис. 1.** Распределение пациентов по полу в зависимости от типа лимфопролиферативных заболеваний  
 Fig. 1. Distribution of patients by gender, depending on the lymphoproliferative diseases type

заболеваний, которые наиболее часто регистрируются у лиц мужского пола [18, 19].

Возраст пациентов всей анализируемой группы варьировал от 17 до 84 лет (средний возраст  $47,4 \pm 16,8$  года, медиана 47 лет), для мужчин и женщин различий в возрасте не отмечено –  $47,6 \pm 15,9$  и  $47,2 \pm 17,6$  года соответственно.

Достоверные различия в возрастных пиках заболевания были выявлены между пациентами групп ЛХ и НХЛ ( $p < 0,05$ ). Для ЛХ средний возраст составил  $31,9 \pm 11,3$  года с пиком заболеваемости у мужчин и женщин в возрасте 21–30 лет и с отсутствием заболевших старше 70 лет.

Для НХЛ средний возраст составил  $52,8 \pm 15,0$  года, был равномерно распределен у мужчин в возрастном диапазоне 31–70 лет. При этом у женщин пик заболеваемости НХЛ с поражением органов головы и шеи установлен в возрастном диапазоне 51–60 лет.

Следует отметить, что в старшей возрастной группе (старше 70 лет (13,1 % случаев)) диагностировались только индолентные НХЛ (рис. 2).

В целом данные относительно возраста согласуются с данными других исследований, согласно которым пациенты с агрессивными лимфомами и ЛХ более молодого возраста. Однако в нашем исследовании мы не анализировали пики возрастной заболеваемости для индолентных и агрессивных лимфом раздельно [19, 20].

Пациенты с впервые установленным диагнозом лимфомы с поражением области головы и шеи составили 93,1 % (162 из 174), в 6,9 % (12 из 174) случаев больные обратились по поводу рецидива заболевания.

Интересным представляется, что в 13,8 % (24 из 174) случаев в нашей группе пациентов выявлены первично-множественные злокачественные новообразования в сочетании с лимфомой, причем у 5 (20,9 %) пациентов опухоли выявлены одновременно, у 11 (45,8 %) –

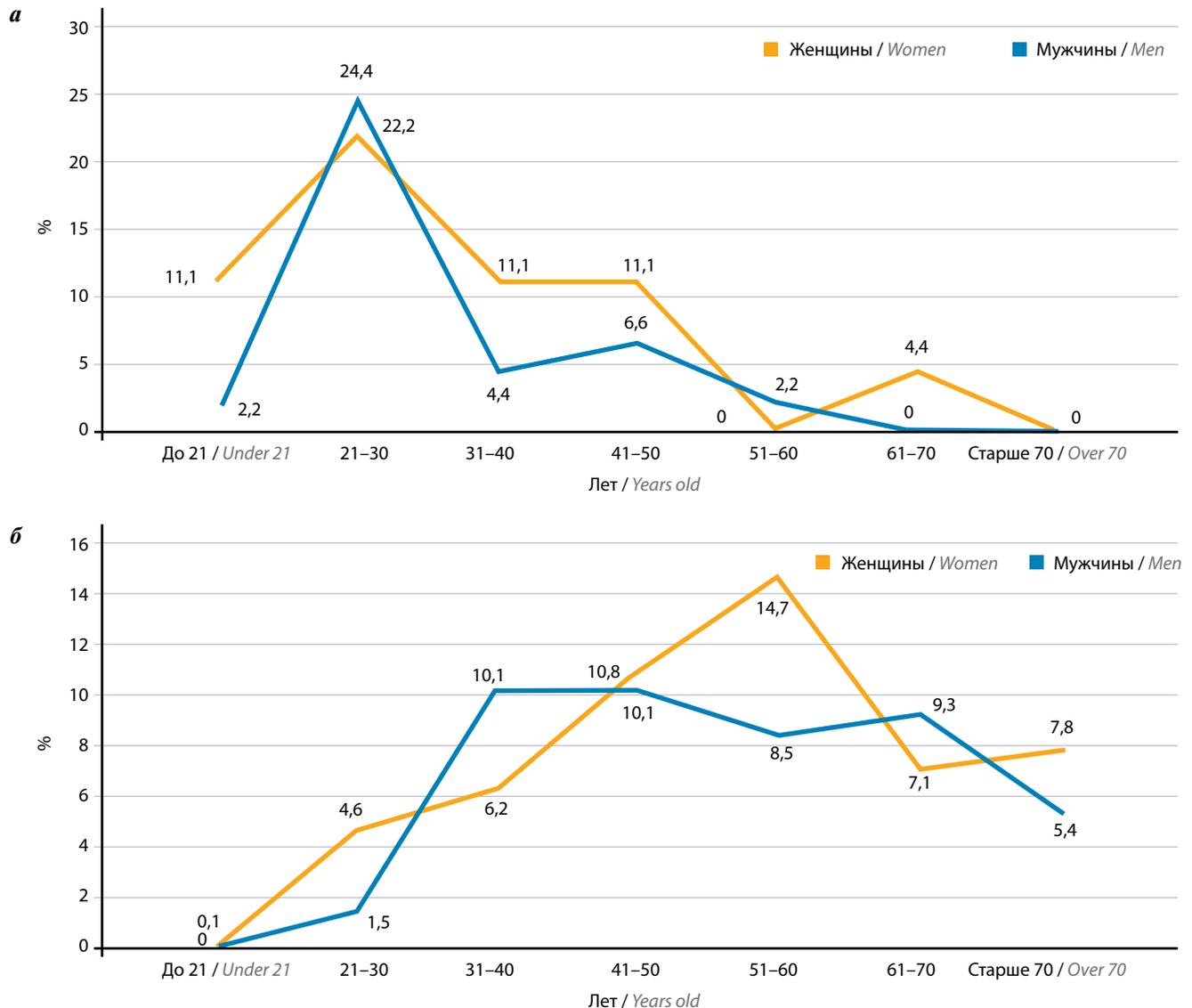
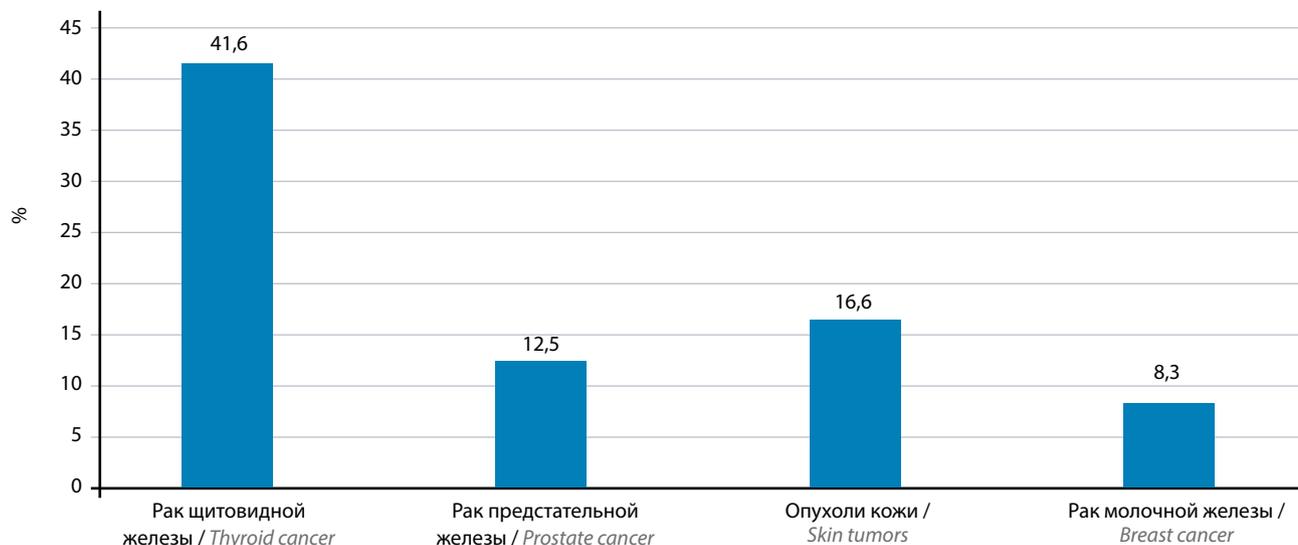


Рис. 2. Заболеваемость лимфопролиферативными заболеваниями головы и шеи в различных возрастных группах: а – лимфома Ходжкина; б – не-ходжкинская лимфома

Fig. 2. The incidence of head and neck lymphoproliferative diseases in different age groups: а – Hodgkin's lymphoma; б – non-Hodgkin's lymphoma



**Рис. 3.** Наиболее частые вторые опухоли в случае первично-множественных злокачественных новообразований у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями области головы и шеи

**Fig. 3.** The most frequent second tumors in the case of multiple primary malignant neoplasms in patients with lymphoproliferative diseases of the head and neck region

до установления диагноза лимфомы, у 8 (33,3 %) — после диагностики лимфомы.

Наиболее часто среди вторых опухолей диагностированы: рак щитовидной железы — в 41,6 % (10 из 24) случаев, рак предстательной железы — в 12,5 % (3 из 24), опухоли кожи и слизистых оболочек — в 16,6 % (меланома и рак кожи — у 4 из 24 пациентов), рак молочной железы — в 8,3 % (2 из 24) случаев. В нашем исследовании мы наблюдали по 1 случаю первично-множественных опухолей, сочетающих ЛПЗ в области головы и шеи и рак тела матки, рак почки, рак сигмовидной кишки, рак языка и ангиосаркомы ротоглотки (рис. 3).

Поверхностный антиген вирусного гепатита В был положительным у 4 (2,3 %) из 174 пациентов: у 1 (2,3 %) пациента с ЛХ, у 3 (2,3 %) пациентов с НХЛ. Среди 129 пациентов с НХЛ вирус гепатита С выявлен у 2 (1,5 %), положительный статус по вирусу иммунодефицита человека подтвержден у 2 (1,5 %) больных.

Частота сопутствующей патологии в группе ЛХ составила 33,3 % (15 из 45), в группе НХЛ — 55,0 % (71 из 129); преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта в виде язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенного гастрита, холецистопанкреатита. При этом частота сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта была практически одинаковой в группах ЛХ и НХЛ (26,7 и 31,0 % соответственно). Также была высокой частота сердечно-сосудистой патологии, которая достоверно чаще встречалась в группе НХЛ, чем в группе ЛХ (41,0 и 8,9 % соответственно;  $p < 0,05$ ).

В целях выявления семейной онкологической отягощенности у пациентов с ЛПЗ области головы и шеи установлен тщательный семейный онкологический анамнез, также был проведен опрос на наличие вредных бытовых и профессиональных факторов.

Среди 174 пациентов наличие онкологического заболевания у родственников отмечено у 16,1 % больных: по материнской линии — у 12 (6,9 %), по отцовской линии — у 13 (7,5 %), с обеих сторон — у 3 (1,7 %).

Об употреблении табака сообщили 20,1 % пациентов. Воздействие вредных профессиональных факторов в нашей группе пациентов не выявлено.

Клинические проявления ЛПЗ разнообразны, неспецифичны, определяются локализацией опухоли и вовлечением в процесс соседних структур. Начальный период заболевания часто протекает на фоне хронических воспалительных процессов или под «маской» острых респираторных заболеваний, что является одной из причин поздней диагностики, и, как уже отмечено ранее, случаи НХЛ представляют большую диагностическую проблему.

Распространенность процесса оценивали в соответствии с рекомендациями Ann—Arbog в модификации Cotswald (1989) (рис. 4).

Стадии I—II диагностировали у 66,6 % пациентов с ЛХ и у 63,3 % пациентов с НХЛ, стадии III—IV — у 33,4 и 36,7 % пациентов соответственно. Симптомы специфической интоксикации (критерий В: лихорадка выше 38 °С более 3 сут, ночные профузные поты, снижение массы тела на 10 % в течение 6 мес) в клинической картине ЛХ наблюдались при II—IV стадиях в 18,6 % случаев и в 43,5 % случаев при всех стадиях НХЛ.

Достоверно более частое ( $p = 0,002$ ) локализованное экстранодальное поражение (согласно критерию Е) при I—II стадиях выявлено в случае НХЛ — 16,3 % (21 из 129) против 4,6 % (2 из 45) при ЛХ. Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента без поражения ЛУ также было более типично для НХЛ, чем для ЛХ, — 30,5 % (40 из 129) и 2,3 % (1 из 45) соответственно

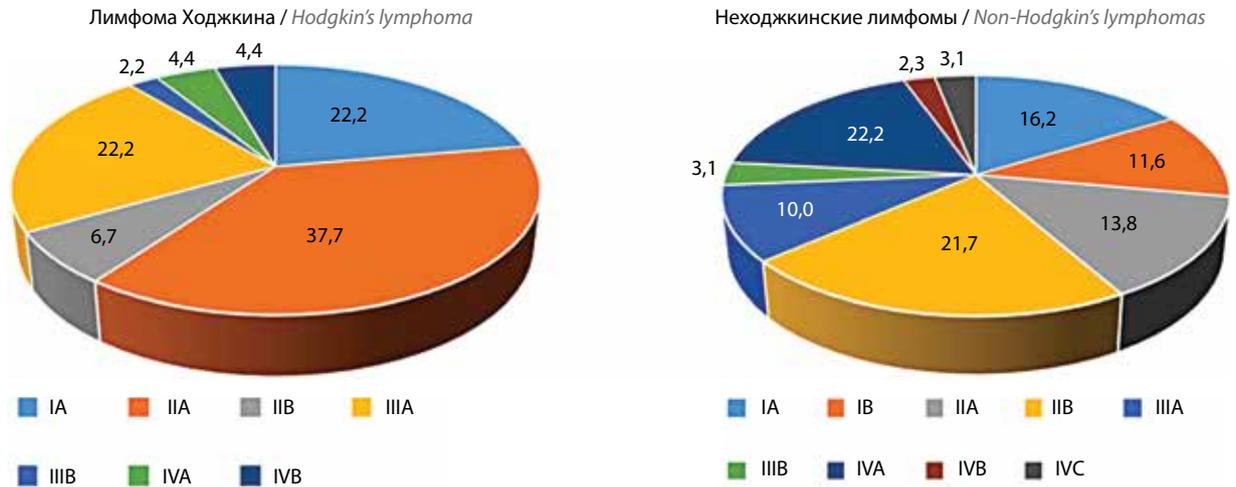


Рис. 4. Распределение больных по стадиям, %  
Fig. 4. Distribution of patients by stage, %

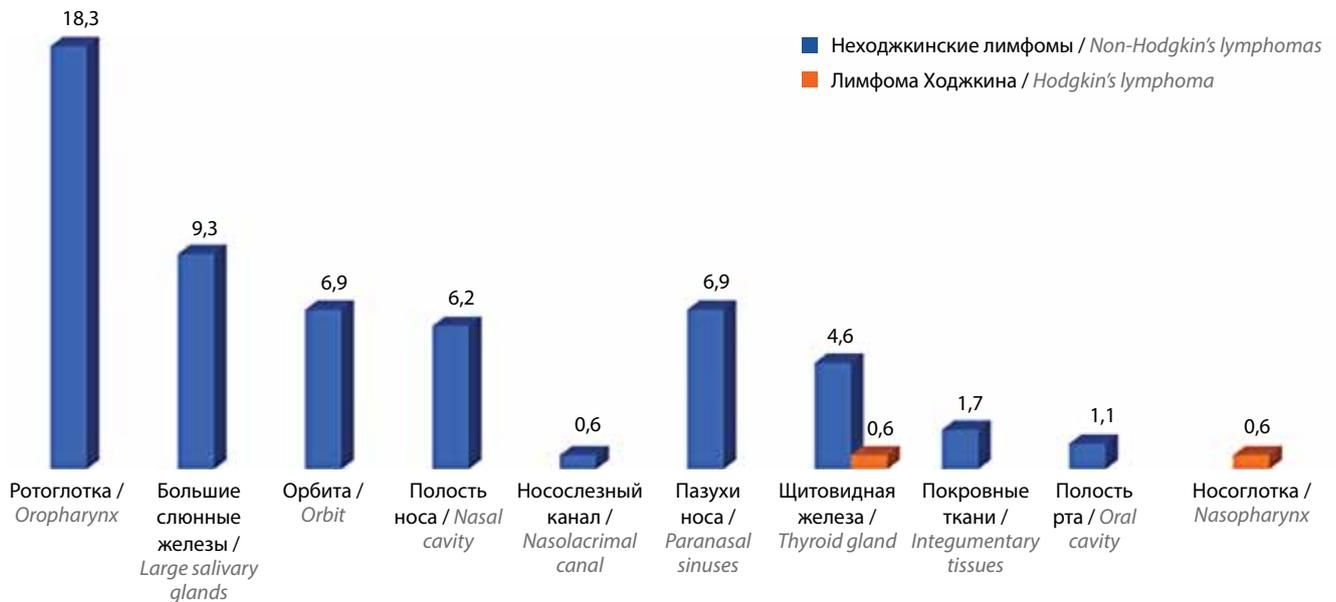


Рис. 5. Локализация экстранодального поражения органов головы и шеи, %  
Fig. 5. Extranodal lesions localization of the head and neck organs, %

( $p = 0,001$ ). Сходные данные получены в отношении ограниченного вовлечения прилежащего органа или ткани при I–II стадиях – 2,3 % при ЛХ и 17,6 % при НХЛ.

Поражение селезенки (при I–III стадиях) встречалось практически с одинаковой частотой: при ЛХ – 13,9 %, при НХЛ – 10,7 %. При этом массивное (bulky) опухолевое поражение (очаг >10 см по максимальному диаметру или медиастинально-торакальный индекс более 1/3) было более характерно для группы НХЛ по сравнению с ЛХ – 16,0 и 2,3 % соответственно ( $p = 0,03$ ). Наиболее часто вовлекаемые экстранодальные очаги представлены на рис. 5.

В отличие от НХЛ, для ЛХ более свойственно в основном нодальное поражение в области ЛУ шеи различных уровней, которое наблюдалось у 41 (95,4 %) пациента. Однако нами выявлены 2 нетипичных на-

блюдения. В 1-м случае первичный очаг поражения находился в щитовидной железе с метастатическим распространением в ЛУ шеи, а во 2-м – в носоглотке без поражения ЛУ шеи.

При НХЛ первичный очаг поражения у 70 (54,2 %) из 129 пациентов находился в органах и тканях головы и шеи, у 59 (45,8 %) – в ЛУ. Это обуславливает трудности в интерпретации клинического диагноза на этапе амбулаторной диагностики.

Согласно данным зарубежных исследований частота экстранодального поражения при ЛХ существенно ниже, чем при НХЛ [8, 19, 21], что подтверждают результаты нашего исследования.

Так, при НХЛ в 23 (18,3 %) из 129 случаев опухоль поражала область ротоглотки (нёбные миндалины, корень языка, язычную valleculu, боковую стенку глотки, носоглотку), в 12 (9,3 %) – околоушную слюнную

Клиническая симптоматика при различной локализации неходжкинских лимфом области головы и шеи  
 Clinical symptoms in various localizations of head and neck non-Hodgkin's lymphomas

Локализация Localization	Вид при осмотре Appearance	Размер, см Size, cm	Тип роста Growth type	Симптомы Symptoms	Поражение ЛУ LN involvement
Ротоглотка (нёбная миндалины) Oropharynx (palatine tonsil)	Односторонняя, бугристая, частично перекрывающая ротоглотку опухоль Unilateral, nodular, partially occluding oropharynx tumor	2,5–10	Без изъязвления или экзофит из боковой стенки No ulceration or exophyte from the lateral wall	Неловкость при глотании, боль в горле, отек корня языка, иногда нарушение глотания и затруднение дыхания Swallowing awkwardness, sore throat, swelling of the tongue root, sometimes difficulty swallowing and breathing	Поражение на уровнях IAB, III, IV, VAB, VI, при прогрессии поражение контралатеральных узлов соответствующего уровня Involvement at levels IAB, III, IV, VAB, VI; with progression contralateral nodes involvement of the corresponding level
Околоушные слюнные железы Parotid salivary glands	Плотная, смещаемая, безболезненная опухоль Solid, displaceable, painless tumor	2,5–5	Без изъязвления, редко с прорастанием в прилежащие ткани Without ulceration, rarely with invasion into adjacent tissues		В 41,7 % случаев поражение на уровнях IB, IIAB, III, IV области шеи In 41.7 % of cases, the involvement at levels IB, IIAB, III, IV of the neck
Подчелюстные слюнные железы Submandibular salivary glands	Узловое образование несмещаемое, безболезненное Nodular mass non-displaceable, painless	<4	Локализовано в пределах органа и иногда подбородочного ЛУ Localized within the organ and sometimes the chin LN		Подбородочный ЛУ Chin LN
Полость носа Nasal cavity	Бугристое образование, выполняющее носовой ход Tuberous formation that fills the nasal passage	6 × 2 × 4	Инфильтрация в слизистую и подслизистую оболочки носового хода, перегородку, стенки носа с деформацией, пазухи носа соответствующей стороны, орбиту, прорастание в мягкие ткани Infiltration into the mucous and submucosal membranes of the nasal passage, septum, nasal walls with deformation, sinuses of the corresponding side, orbit, invasion of soft tissues	Заложенность носа, выделения, боль в челюсти, иррадирующая в зубы, при прогрессии – отечность, деформация соответствующей половины лица, вплоть до разрушения костных структур Nasal congestion, discharge, pain in the jaw, radiating to the teeth, in case of progression – swelling, deformation of the corresponding half of the face, up to the destruction of bone	В 12,5 % случаев поражение на уровнях IB, III шеи In 12.5 % of cases, the involvement at levels IB, III of the neck
Придаточные пазухи носа Paranasal sinuses		<5			В 25 % случаев на уровнях IB, IIAB, III, IV на стороне поражения In 25 % of cases at levels IB, IIAB, III, IV on the affected side

Локализация Localization	Вид при осмотре Appearance	Размер, см Size, cm	Тип роста Growth type	Симптомы Symptoms	Поражение ЛУ LN involvement
Орбита Orbit	Ретробульбарное распространение Retrobulbar expansion	5–10	Деструкция стенок орбиты, экстракраниальный рост Destruction of the orbital walls, extracranial growth	Отек век, экзофтальм, диплопия, снижение остроты зрения, боль головная и в глазу Eyelids swelling, exophthalmos, diplopia, decreased visual acuity, headache and eye pain	Отсутствовало Absent
Щитовидная железа Thyroid	Резкое, видимое увеличение органа или одной его доли, деформация передней поверхности шеи Acute, visible enlargement of the gland or one of its lobes, deformation of the neck anterior surface	5–10 и более 5–10 and more	Неоднородная структура, плотный неподвижный инфильтрат, спаянный с ЛУ шеи, охватывающий сосуды шеи, гортань, трахею и переходящий на область передне-верхнего средостения Heterogeneous structure, dense immobile infiltrate, fused to the neck LN, covering the neck vessels, larynx, trachea and extending to the anteroposterior mediastinum	Нарушение фонации, вплоть до потери голоса, признаки дыхательной недостаточности Violation of phonation, until the loss of voice, signs of respiratory distress	Единый конгломерат с опухолью на уровнях III, IV, VAD, VI A single conglomerate with a tumor at levels III, IV, VAD, VI
Медиастинальная локализация Mediastinal localization	Сглаженность яремной ямки Smoothness of the jugular fossa		Плотный опухолевый инфильтрат в области щитовидной железы без четких границ Dense tumor infiltrate in the area of the thyroid gland without clear borders	Выраженная нарастающая одышка, синдром медиастинальной компрессии Severe increasing dyspnea of breath, mediastinal compression syndrome	ЛУ надключичных областей до 1,5 см, массивный опухолевый конгломерат в средостении (уровень С7–Т8) Supraclavicular LN up to 1.5 cm, massive tumor conglomerate in the mediastinum (level C7–T8)

**Примечание.** ЛУ – лимфатический узел.

Note. LN – lymph node.

железу, в 9 (6,9 %) – орбиту, в 8 (6,2 %) – полость носа, в 6 (4,6 %) – щитовидную железу, в 6,95 % случаев – пазухи носа (верхнечелюстную, решетчатую и носослезный канал). Нами выявлены отдельные случаи поражения покровных тканей головы и шеи ( $n = 3$ ), дна полости рта ( $n = 1$ ) и десны нижней челюсти ( $n = 1$ ).

В случае экстранодального первичного очага у 40 (56,3 %) из 70 больных НХЛ ЛУ не были поражены. При вовлечении в процесс ЛУ наиболее часто поражались ЛУ в шейно-надключичной области с одной или двух сторон. Только у 5 больных поражение было генерализованным (подмышечные, забрюшинные, паховые ЛУ) с поражением желудка ( $n = 2$ ), селезенки, костного мозга ( $n = 2$ ).

Клиническая симптоматика НХЛ наиболее ярко проявлялась в случаях экстранодального поражения с вовлечением ЛУ шеи различного уровня или без него.

В таблице продемонстрирована наиболее частая симптоматика конкретных локализаций НХЛ головы и шеи.

Среди редких локализаций лимфомы мы наблюдали по 1 случаю поражения десны, нижней челюсти и дна полости рта с массивным инфильтратом тканей дна полости рта и поражением ЛУ шеи.

По данным гистологического и иммуногистохимического исследований основным гистологическим типом ЛХ был классический вариант заболевания, диагностированный у 90,7 % пациентов, нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием выявлен у 9,3 % пациентов.

У 32 (71,1 %) из 45 пациентов с ЛХ наблюдалась классическая ЛХ, у 4 (8,9 %) – нодулярное лимфоидное преобладание, у 9 (20 %) больных уточнение типа ЛХ было затруднительно (рис. 6).

В группе НХЛ преобладали В-клеточные типы, которые составили 86,1 % (111 из 129). На долю Т/НК-клеточных лимфом пришлось 8,5 % (11 из 129) случаев, у 7 больных уточнить природу НХЛ не удалось (рис. 7).



Рис. 6. Распределение гистологических типов лимфомы Ходжкина  
Fig. 6. Distribution of histological types of Hodgkin's lymphoma

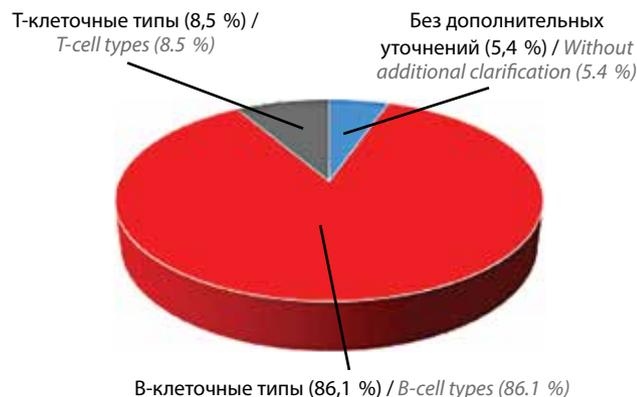


Рис. 7. Распределение типов неходжкинских лимфом  
Fig. 7. Distribution of non-Hodgkin's lymphomas types

Среди В-клеточных лимфом преобладала диффузная В-крупноклеточная лимфома, что в целом согласуется с данным зарубежных исследований [22]. Однако в нашей когорте частота диффузных В-клеточных лимфом области головы и шеи среди всех НХЛ была выше, чем в подобных зарубежных исследованиях, и составила 58,1 % всех В-клеточных лимфом и 47,3 % всех НХЛ, что несколько меньше, чем в исследовании К. Storck и соавт. [16].

Среди В-клеточных лимфом 17,1 и 16,2 % составили фолликулярная лимфома и лимфома маргинальной зоны соответственно, редко (4,8 %) встречалась В-клеточная мелкоклеточная/лимфоцитарная лимфома без дополнительных уточнений. Однако наиболее редкими были плазмобластная лимфома и лимфома маргинальной зоны (по 2 (1,9 %) из 105 пациентов) (рис. 8).

Случаев лимфомы Беркитта в нашей когорте пациентов не выявлено.

Случаи Т-клеточных лимфом достаточно редки среди лимфом области головы и шеи, наиболее часто они представлены как экстранодальная Т/НК-клеточная лимфома носового типа, неспецифицированная периферическая Т-клеточная лимфома, ангиоиму-

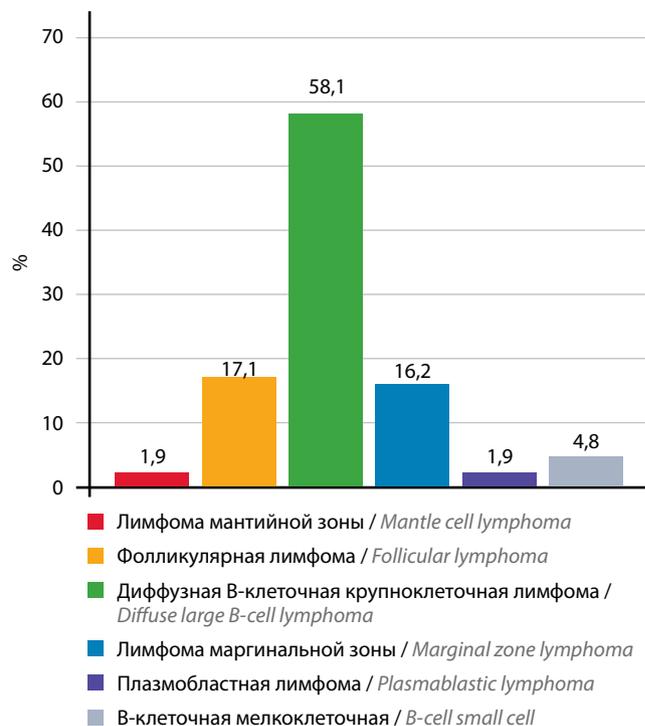


Рис. 8. Распределение подтипов В-клеточных лимфом  
Fig. 8. Distribution of B-cell lymphoma subtypes

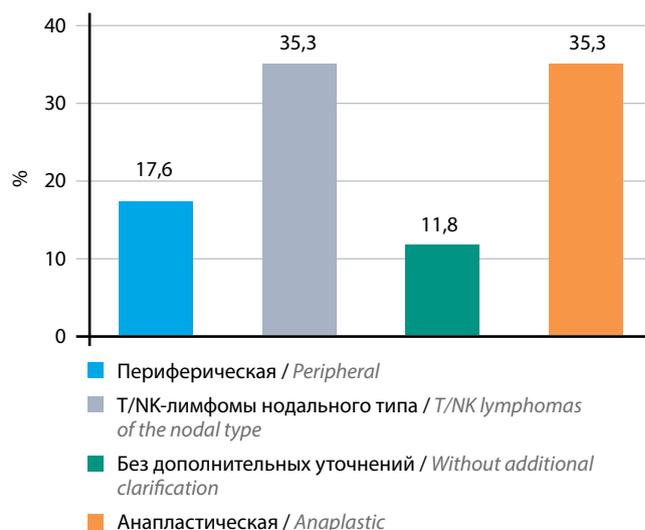


Рис. 9. Распределение подтипов Т-клеточных лимфом с учетом данных иммуногистохимического исследования  
Fig. 9. Distribution of T-cell lymphomas subtypes based on immunohistochemical analysis

нобластные лимфомы (AITL), анапластическая крупноклеточная лимфома (ALCL) и Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ATLL) [23–25].

По нашим данным, Т-клеточные лимфомы составили 8,5 % случаев всех НХЛ. При этом среди Т/НК-клеточных лимфом с равной частотой выявлялись Т/НК-лимфомы нодального типа и анапластические ALK ± подтипы (по 6 случаев из 17 подтвержденных Т-клеточных лимфом), в 3 случаях выявлена периферическая Т-клеточная лимфома, в 2 случаях уточнить

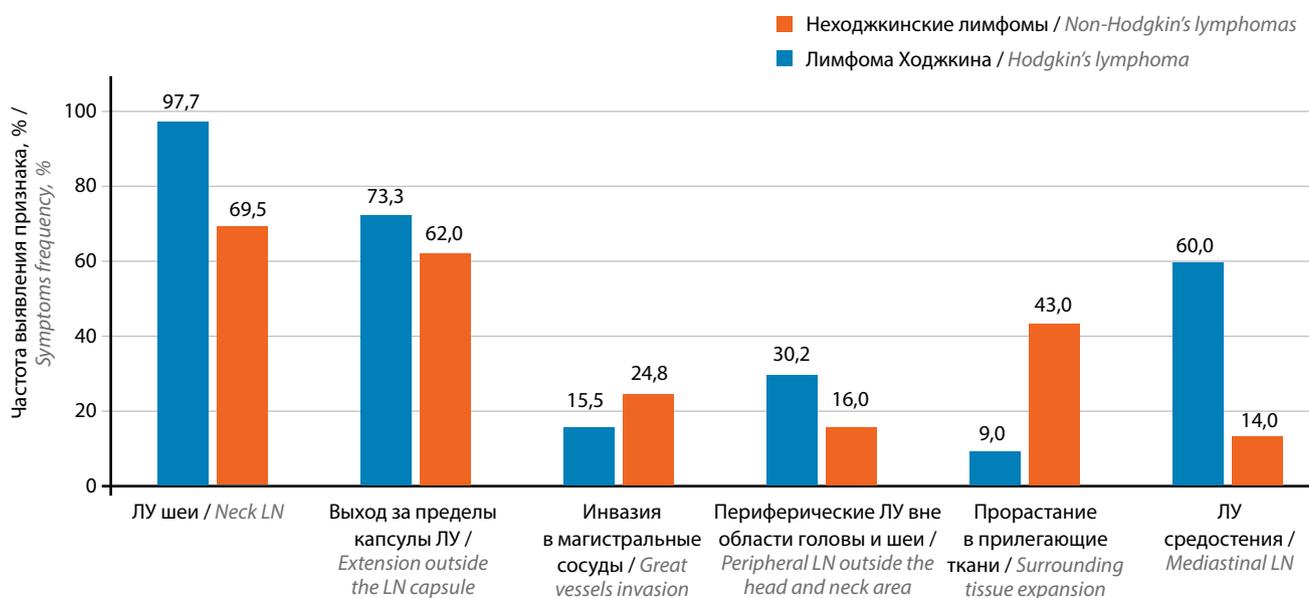


Рис. 10. Распространенность процесса. ЛУ – лимфатический узел

Fig. 10. Tumor extension. LN – lymph node

иммунологический подтип Т-клеточной лимфомы не удалось (рис. 9).

Нами установлен ряд отличительных признаков ЛХ и НХЛ на основании распространенности процесса (рис. 10).

Так, согласно данным инструментальных методов исследования при ЛХ, по сравнению с НХЛ достоверно более часто выявляли поражение ЛУ шеи (97,7 и 69,5 % соответственно), периферических ЛУ вне области головы и шеи (30,2 и 16,6 % соответственно), а также ЛУ средостения (60,0 и 14,0 % соответственно) ( $p < 0,05$  для всех показателей) (см. рис. 10).

Среди пациентов, не имеющих экстранодального поражения, в 50,8 % (30 из 59) случаев опухолевый процесс локализовался в ЛУ, расположенных по обе стороны диафрагмы, т.е. в шейных, подмышечных, средостенных, паховых, внутрибрюшных, забрюшинных ЛУ. Из них в 50 % (15 из 30) случаев опухолевый процесс находился в стадии генерализации с массивным поражением селезенки, печени, костного мозга, что достоверно чаще по сравнению с ЛХ ( $p < 0,05$ ).

Как правило, поражение ЛУ шеи в случае ЛХ было односторонним, при НХЛ процесс был более генерализованным и билатеральным. Частота билатерального поражения при НХЛ в нашем исследовании составила 50 %, что совпадает с данными литературы [16, 20].

Также выявлена тенденция к более частому выходу процесса за пределы капсулы ЛУ с фиксацией к окружающим тканям с последующей их инфильтрацией в случае ЛХ (73,3 %) по сравнению с НХЛ (62,0 %) (см. рис. 10).

В то же время инвазию магистральных сосудов (во внутреннюю яремную вену, сонную артерию), прорастание в трахею, мышцы и кожу шеи более часто отмечали в группе НХЛ – 24,8 % против 15,5 % в груп-

пе ЛХ, в которой кроме перечисленных выше локализаций наблюдали прорастание в возвратный нерв, ротоглотку, гортаноглотку, орбиту, головной мозг, пищевод, дно полости рта. Кроме этого, для НХЛ было более характерным прорастание опухоли в полость черепа, придаточные пазухи носа, мягкие ткани лица, глазницу, крылонёбную и подвисочную ямки, выявленное у 43 % больных против 9 % при ЛХ (см. рис. 10).

В целом по группе при исследовании брюшной полости ( $n = 174$ ) выявлено поражение внутрибрюшных ЛУ у 23 (13,2 %) больных и органов-мишеней: селезенки – у 21 (12,0 %), печени – у 6 (3,5 %), желудка – у 2 (1,2 %) пациентов.

### Заключение

По материалам госпитальной статистики НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 2000–2020 гг. отмечен рост заболеваемости злокачественной лимфомой с локализацией первичного очага в области головы и шеи. Так, за указанный период среди всех пациентов с ЛПЗ доля больных с локализацией процесса в области головы и шеи составила 1,6 % (174 из 10803). Среди всех опухолей, локализованных в области головы и шеи, частота ЛПЗ (НХЛ + ЛХ) составила 0,6 % (174 из 28160).

На основании анализа клинических и морфологических особенностей ЛПЗ области головы и шеи мы подробно охарактеризовали данную когорту пациентов.

По нашим данным, наиболее распространенным ЛПЗ области головы и шеи являются генерализованные В-клеточные неходжкинские лимфомы с преобладанием диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. К моменту постановки диагноза распространенный процесс был выявлен в 39,7 % случаев,

лимфоидная генерализация – в 31,6 % случаев всех НХЛ.

Чаще ЛПЗ области головы и шеи встречаются у женщин, чем у мужчин. Пациенты с ЛХ более молодого возраста, и пик заболеваемости при НХЛ приходится на возрастной период от 51 до 60 лет, в основном у лиц женского пола.

В 95,4 % случаев клиническая картина ЛХ характеризуется поражением ЛУ шеи различных уровней. У 18,6 % пациентов поражение сопровождается симптомами интоксикации, у 39,0 % больных отмечается сочетанное поражение надключичных и медиастинальных ЛУ с частым поражением ЛУ по обе стороны диафрагмы. Наиболее типичным для ЛХ являются одностороннее поражение ЛУ и более редкое вовле-

чение экстранодальных органов и тканей, а также более частое, по сравнению с НХЛ, поражение ЛУ средостения.

Для НХЛ более свойственны генерализация процесса и формирование массивных (bulky) поражений, разрушающих ткани, при прогрессировании приводящих к ургентным состояниям. В 50 % случаев НХЛ проявляются поражением шейных ЛУ, в 50 % случаев из них по обе стороны диафрагмы.

Таким образом, анатомо-топографическая особенность области головы и шеи, многообразие морфологических типов создают специфическую картину ЛПЗ, свидетельствующую о необходимости мультидисциплинарного подхода к вопросам диагностики заболеваний данной локализации.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Тумян Г.С., Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Фолликулярная лимфома. Клиника, диагностика, лечение. М.: Экон-Информ, 2020. 54 с. [Tumyan G.S., Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Follicular lymphoma. Clinic, diagnostics, treatment. Moscow: Ekon-Infom, 2020. 54 p. (In Russ.).]
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 239 p. (In Russ.).]
3. Каприн А.Д., Савченко В.Г., Поддубная И.В. и др. Клинические рекомендации. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. М., 2020. 102 с. [Kaprin A.D., Savchenko V.G., Poddubnaya I.V. et al. Clinical guidelines. Aggressive non-follicular lymphomas – diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt’s lymphoma. Moscow, 2020. 102 p. (In Russ.).]
4. Демина Е.А. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. М.: Группа Ремедиум, 2018. 72 с. [Demina E.A. Guidelines for the treatment of Hodgkin’s lymphoma. Moscow: Gruppya Remedium, 2018. 72 p. (In Russ.).]
5. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Буки Веди, 2018. 356 с. [Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow: Buki Vedi, 2018. 356 p. (In Russ.).]
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.).]
7. Wilson L.D., Hinds G.A., Yu J.B. Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012;12(5):291–6. DOI: 10.1016/j.clml.2012.06.010.
8. Tseng C.H., Wang W.C., Chen C.Y. et al. Clinical manifestations of oral lymphomas – retrospective study of 15 cases in a Taiwanese population and a review of 592 cases from the literature. J Form Med Assoc 2021; 120(1–2):361–70. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.05.025.
9. Guizard A.V.N., Dejardin O.J., Launay L.C. et al. Diagnosis and management of head and neck cancers in a high-incidence area in France. Medicine 2017;96(26):e7285. DOI: 10.1097/MD.00000000000007285.
10. Dispenza F., Cicero G., Mortellaro G. et al. Primary non-Hodgkins lymphoma of the parotid gland. Braz J Otorhinolaryngol 2011;77(5):639–44. DOI: 10.1590/s1808-86942011000500017.
11. Zhang X.Y., Wang Z.M. Relevance on the diagnosis of malignant lymphoma of the salivary gland. World J Clin Cases 2020;8(13):2717–26. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i13.2717.
12. Wu D., Chen C., Zhang M. et al. The clinical features and prognosis of 100 AIDS-related lymphoma cases. Sci Reps 2019;9(1):5381. DOI: 10.1038/s41598-019-41869-9.
13. Syed A.Z., Singer S.R., Mupparapu M. Non-Hodgkin’s lymphoma in the oral cavity. J Mich Dent Assoc 2016;98(4):40–3.
14. Azarpira N., Ashraf M.J., Khademi B. Non-Hodgkin’s lymphoma of the tongue presenting as an ulcerative lesion. Midd East J Cancer 2011;2(3–4):125–8.
15. Varun B.R., Varghese N.O., Sivakumar T.T., Joseph A.P. Extranodal non-Hodgkin’s lymphoma of the oral cavity: a case report. Iran J Med Sci 2017;42(4):407–11.
16. Storck K., Brandstetter M., Keller U. et al. Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck region. Head Face Med 2019;15(1):1. DOI: 10.1186/s13005-018-0186-0.
17. Бабичева Л.Г. Современные возможности терапии CD30+ Т-клеточных лимфом. М., 2020. [Babicheva L.G. Modern possibilities of therapy for CD30 + T-cell lymphomas. Moscow, 2020. (In Russ.).]
18. Мудунов А.М., Дайхес Н.А., Виноградов В.В. и др. Опухоли головы и шеи в вопросах и ответах. М.: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2018. 86 с. [Mudunov A.M., Daykhes N.A., Vinogradov V.V. et al. Tumors of the head and neck in questions and answers. Moscow: FGBU “NMITS onkologii im. N.N. Blokhina” Minzdrava Rossii, 2018. 86 p. (In Russ.).]
19. Iyengar P., Mazloom A., Shihadeh F. et al. Hodgkin lymphoma involving extranodal and nodal head and neck sites: characteristics and outcomes. Cancer 2010;116(16):3825–9. DOI: 10.1002/cncr.2513.
20. Urquhart A., Berg R. Hodgkin’s and non-Hodgkin’s lymphoma of the head and neck. Laryngoscope 2001;111(9):1565–9. DOI: 10.1097/00005537-200109000-00013.

21. Weber A.L., Rahemtullah A., Ferry J.A. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation. *Neuroimag Clin N Am* 2003;13(3):371–92. DOI: 10.1016/s1052-5149(03)00039-x.
22. Simonitsch-Klupp I., Hauser I., Ott G. et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic/plasmacytoid features are associated with TP53 deletions and poor clinical outcome. *Leukemia* 2004;18(1):146–55. DOI: 10.1038/sj.leu.2403206.
23. Devi S., Sinha R., Singh R.K. et al. NHL: extranodal T cell lymphoma. *Nat J Maxillofac Surg* 2015;6(1):99–102. DOI: 10.4103/0975-5950.168217.
24. Swerdlow S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017. 439 p.
25. Shankland K.R., Armitage J.O., Hancock B.W. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012;380(9844):848–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9.

#### Вклад авторов

Ф.Ш. Камолова: анализ первичной медицинской документации пациентов, статистическая обработка полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, выполнение операции, наблюдение пациентов;  
 А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием, выполнение операций, получение данных для анализа, научное редактирование статьи;  
 П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием, анализ публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи;  
 Л.Ю. Гривцова: экспертная оценка данных, научное консультирование;  
 Г.Ф. Аллахвердиева: выполнение первичных диагностических процедур;  
 Р.И. Азизян: научное консультирование, анализ и интерпретация данных, выполнение операций, наблюдение за пациентами;  
 А.А. Ахундов: анализ и интерпретация данных, выполнение операций, наблюдение за пациентами;  
 И.А. Задеренко: научное редактирование, выполнение операций, наблюдение за пациентами;  
 М.В. Болотин, Д.К. Стельмах: обработка материала, выполнение операций, наблюдение за пациентами;  
 В.И. Сокогуров, В.Т. Циклаури, И.М. Гельфанд: выполнение операций, наблюдение за пациентами;  
 К.Д. Ильякаев: выполнение первичных диагностических процедур, выборка первичных пациентов;  
 М.Б. Пак: научное консультирование, выполнение операций, наблюдение за пациентами;  
 О.Л. Тимофеева, Ю.Е. Рябухина, Ф.М. Аббасбейли, Ц. Чжао: выполнение диагностических процедур.

#### Authors' contributions

F.Sh. Kamolova: analysis of patients medical documentation, statistical analysis, review of publications on the article topic, article writing, surgery, patients monitoring;  
 A.M. Mudunov: development of research design, scientific supervision, surgery, obtaining data for analysis, scientific article editing;  
 P.A. Zeynalova: development of research design, scientific supervision, review of publications on the article topic, data analysis, scientific article editing;  
 L.Yu. Gritsova: expert evaluation of data, scientific supervision;  
 G.F. Allakhverdieva: primary diagnostic procedures performing;  
 R.I. Azizyan: scientific supervision, data analysis and interpretation, surgery, patients monitoring;  
 A.A. Akhundov: data analysis and interpretation, surgery, patients monitoring;  
 I.A. Zaderenko: scientific editing, surgery, patients monitoring;  
 M.V. Bolotin, D.K. Stelmakh: data analysis, surgery, patients monitoring;  
 V.I. Sokorotov, V.T. Tsiklauri, I.M. Gelfand: surgery, patients monitoring;  
 K.D. Il'kaev: primary diagnostic procedures performing, primary patient selection;  
 M.B. Pak: scientific supervision, surgery, patients monitoring;  
 O.L. Timofeeva, Yu.E. Ryabukhina, F.M. Abbasbeyli, Ts. Chzhao: diagnostic procedures performing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.Ш. Камолова / F.Sh. Kamolova: <https://orcid.org/0000-0002-6832-9780>  
 А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>  
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
 Л.Ю. Гривцова / L.Yu. Gritsova: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>  
 Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>  
 Р.И. Азизян / R.I. Azizyan: <https://orcid.org/0000-0002-4046-1894>  
 А.А. Ахундов / A.A. Akhundov: <https://orcid.org/0000-0002-9543-990X>  
 И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>  
 М.В. Болотин / M.V. Bolotin: <https://orcid.org/0000-0001-7534-6565>  
 Д.К. Стельмах / D.K. Stelmakh: <https://orcid.org/0000-0002-6178-2777>  
 В.Т. Циклаури / V.T. Tsiklauri: <https://orcid.org/0000-0002-3090-695X>  
 И.М. Гельфанд / I.M. Gelfand: <https://orcid.org/0000-0002-4496-6128>  
 М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>  
 О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>  
 Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>  
 Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>  
 Ц. Чжао / Ts. Chzhao: <https://orcid.org/0000-0001-8599-5809>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.