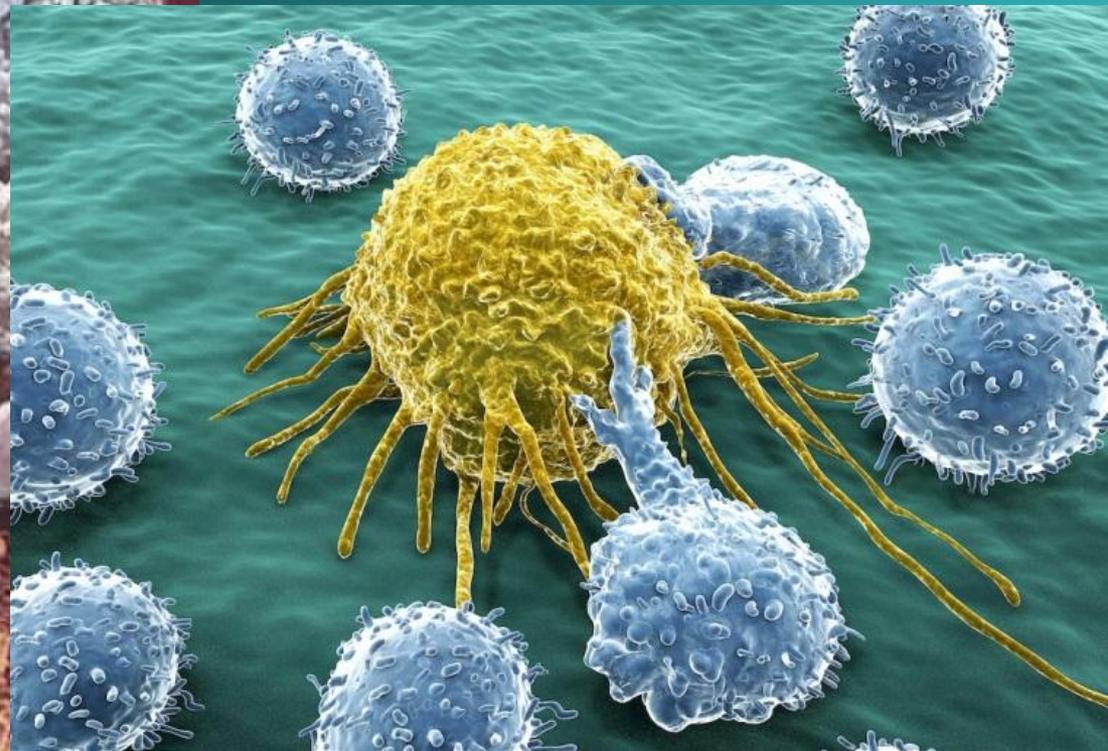
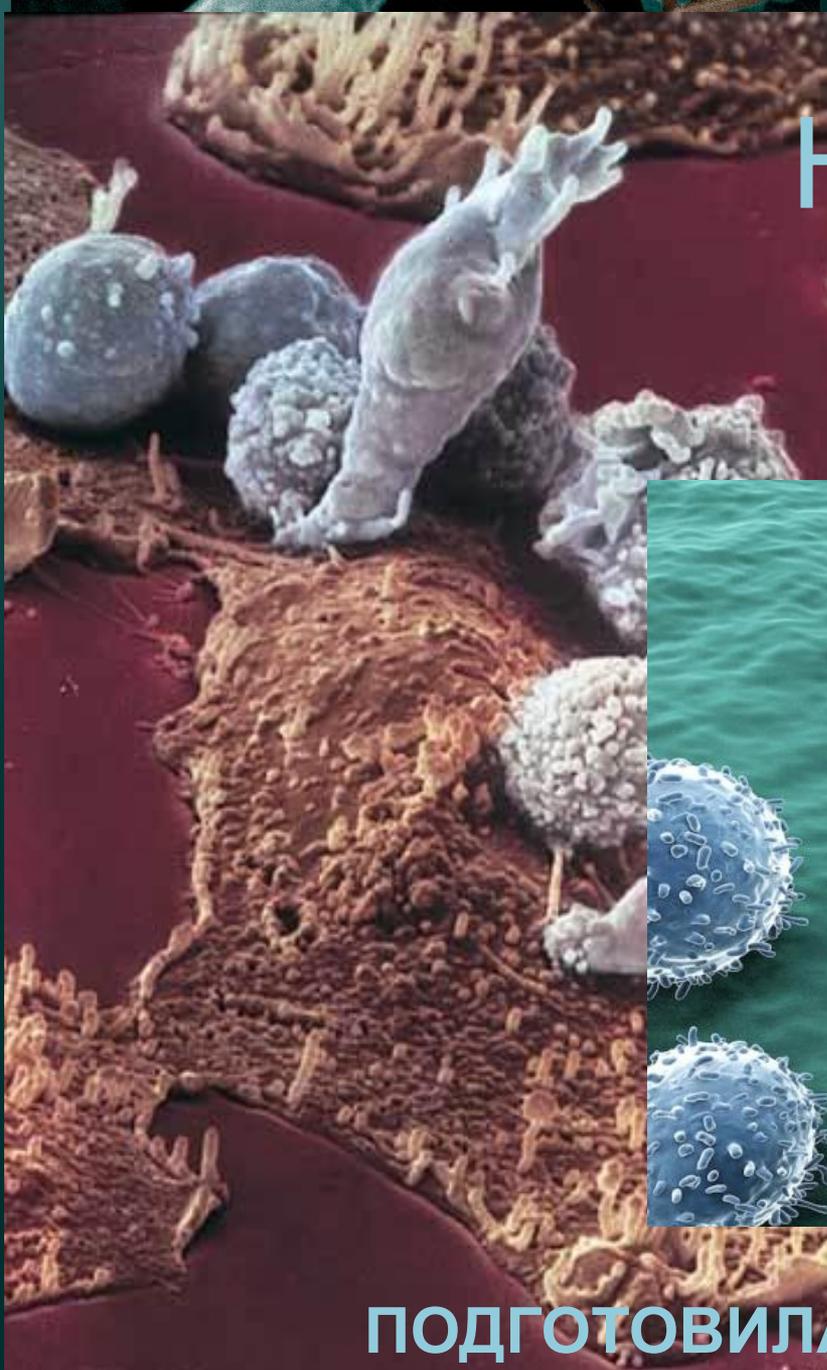


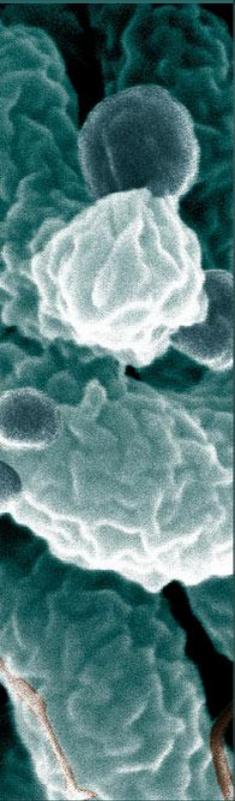
Неходжкинские лимфомы



ПОДГОТОВИЛА СТУДЕНТКА ГР.Л-526
МАЛЬЦЕВИЧ Н.Н.

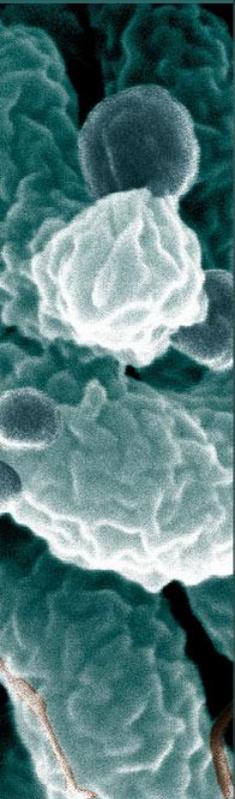
Неходжкинские лимфомы (НХЛ, лимфосаркома, злокачественная лимфома) – злокачественные опухоли, происходящие из лимфоидной ткани и развивающиеся из единственной клетки-предшественницы, с широким спектром клинических проявлений, неоднозначным течением и прогнозом.

Среди НХЛ выделяют более 20 гистологических вариантов.



Эпидемиология

- Ежегодное абсолютное число заболевших НХЛ в мире составляет более 350 тыс. (2008 г.).
- Максимальная заболеваемость в Северной Америке, Австралии, Северной и Западной Европе, минимальная — в Южной и Восточной Азии.
- Мужчины заболевают чаще, чем женщины, отношение М:Ж составляет примерно 1,3:1.
- В Беларуси заболеваемость находится на уровне 3,6–3,8 случаев на 100 тыс. населения, мужчины — 4,6; женщины — 3,0; максимум приходится на возрастные группы старше 60 лет.

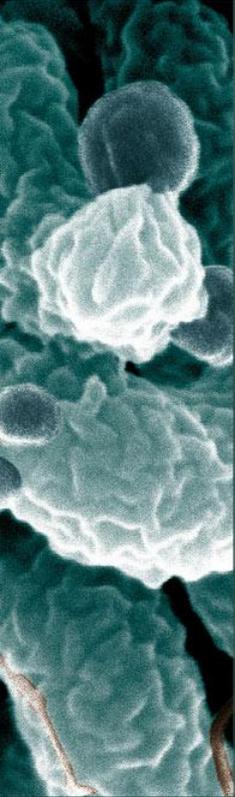


Молекулярная генетика неходжкинских лимфом

Первичным онкогенным событием, с которого начинается лимфогенез, считают его генетические нарушения на самых ранних этапах.

Для НХЛ характерны хромосомные нарушения:

- **транслокации** (например: транслокации в 11-й и 14-й хромосомах при лимфоме из клеток мантийной зоны, в 14-й и 18-й хромосомах при фолликулярной лимфоме);
- **делеции**;
- **амплификации** участков хромосом, содержащих онкогены.



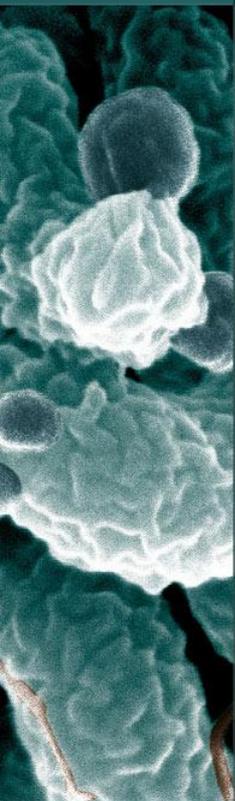
Молекулярная генетика неходжкинских лимфом

Природа молекулярных повреждений при НЛ обусловлена следующими генетическими нарушениями:

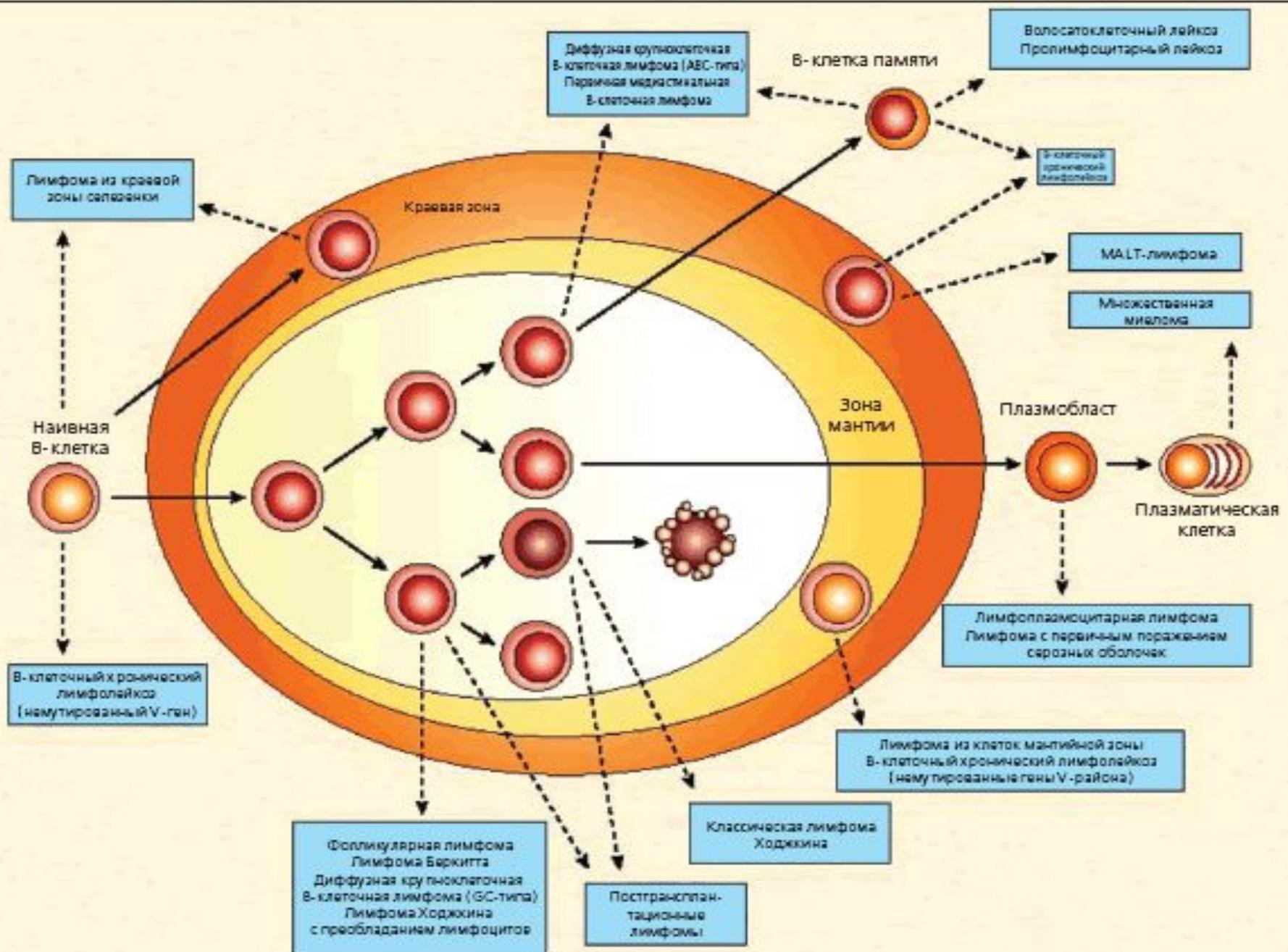
- активацией протоонкогенов;
- инактивация генов-супрессоров опухолевого роста.

Ведущим механизмом активации протоонкогенов как раз и являются хромосомные aberrации, следствием которых является перемещение протоонкогена в локус, где он более подвержен стимуляции, т.е. активируется. При лимфомах протоонкоген обычно перемещен в область генов-иммуноглобулинов.

Данные транслокации возникают случайно и такие клетки обычно погибают. Но злокачественная лимфома возникнет только в том случае, если хромосомная транслокация окажется в определенной субпопуляции лимфоцитов. Дальнейшее нарушение клеточной дифференцировки приведёт к возникновению клона опухолевых клеток.

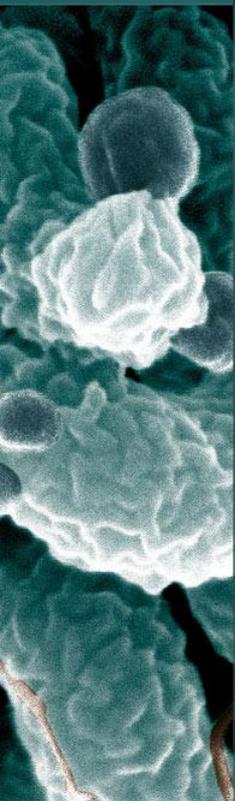


Клеточная дифференцировка лимфоцитов



Этиология

- **Инфекционные факторы:** вирус Эпштейна-Барра, ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека I и V типа, вирус простого герпеса человека (HSV-8), *Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci*, вирус гепатита С.
- **Иммуносупрессивные факторы:** врожденный иммунодефицит (синдром Уискотта-Олдрича), приобретенный иммунодефицит (трансплантация органов, СПИД), синдром Шегрена, пожилой возраст.
- **Наследственные факторы:** заболевания, связанные с нарушением репарации ДНК (атаксия-телеангиэктазия, пигментная ксеродерма); случаи семейной предрасположенности.
- **Ионизирующее излучение.**



Классификация неходжкинских лимфом (ВОЗ, 2001)

В-клеточные опухоли

Из предшественников В-клеток:

В-лимфобластная лимфома

В-клеточные опухоли из периферических (зрелых) клеток:

Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома

Селезеночная лимфома маргинальной зоны

Экстранодальная В-клеточная лимфома

MALT-типа

Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны

Фолликулярная лимфома

Лимфома из клеток мантийной зоны

Медиастиальная диффузная В-крупноклеточная лимфома

Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома

Первичная экссудативная лимфома

Лимфома Беркитта

T- и НК-клеточные опухоли

Из предшественников T-клеток:

T-лимфобластная лимфома

НК-лимфобластная лимфома

T-клеточные лимфомы из периферических (зрелых) клеток:

T-клеточная лимфома взрослых

Экстранодальная НК/T-клеточная лимфома, назальный тип

T-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией

Гепатолиенальная T-клеточная лимфома

T-клеточная панникулородобная лимфома подкожной клетчатки

Грибовидный микоз / синдром Сезари

Периферическая T-клеточная лимфома неспецифическая

Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома, кожная

Ангиоиммунобластная T-клеточная лимфома

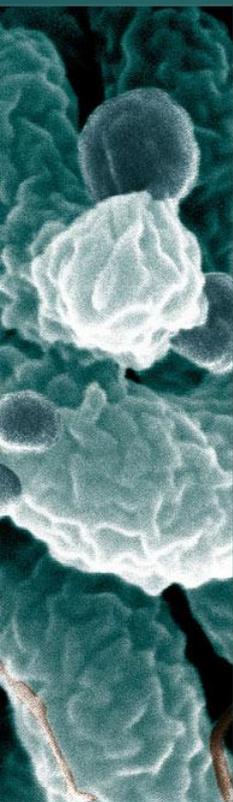
Анапластическая крупноклеточная лимфома

Классификация НХЛ по степени агрессивности (National Cancer Institute, NCI, США)

- **Индолентные лимфомы** (средняя выживаемость исчисляется в годах):
 - Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома;
 - Фолликулярная лимфома мелкоклеточная с расщепленными ядрами;
 - Фолликулярная лимфома смешанная (мелкокл.+крупноклеточная);
 - Селезёночная лимфома маргинальной зоны;
 - Грибовидный микоз / синдром Сезари (*T-клеточные лимфомы*).

- **Агрессивные лимфомы** (средняя выживаемость исчисляется в месяцах):
 - Фолликулярная крупноклеточная лимфома (III стадия);
 - Диффузная В-крупноклеточная лимфома;
 - Анапластическая крупноклеточная лимфома.

- **Высокоагрессивные лимфомы** (средняя выживаемость исчисляется в неделях):
 - Лимфома Беркитта (диффузная из мелких клеток с нерасщепленными ядрами);
 - Беркиттоподобная лимфома (диффузная из мелких клеток с расщепленными ядрами);
 - Т-лимфобластная лимфома.



Наиболее частые морфологические типы НХЛ

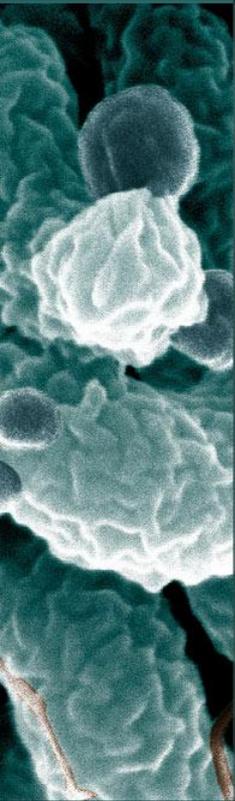
Фолликулярные лимфомы

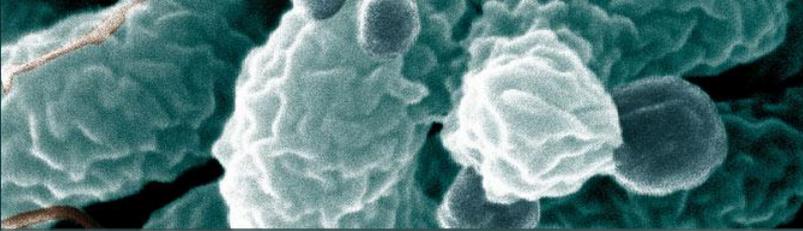
Составляют до 25% всех НХЛ. Источник – клетки герминативных центров лимфоидных фолликулов - centroциты и centroбласты. Характеризуются фолликулярным характером роста, т.е. опухолевые клетки образуют скопления.

Молекулярный патогенез:

- экспрессия высокого уровня мембранных иммуноглобулинов, чаще всего типа IgG.
- транслокация $t(14;18)$, вследствие чего происходит гиперэкспрессия гена BCL2. BCL2 препятствует апоптозу и повышает выживаемость клеток фолликулярной лимфомы.

Клиника ФЛ: генерализованное поражение лимфоузлов, сопровождающееся болями.

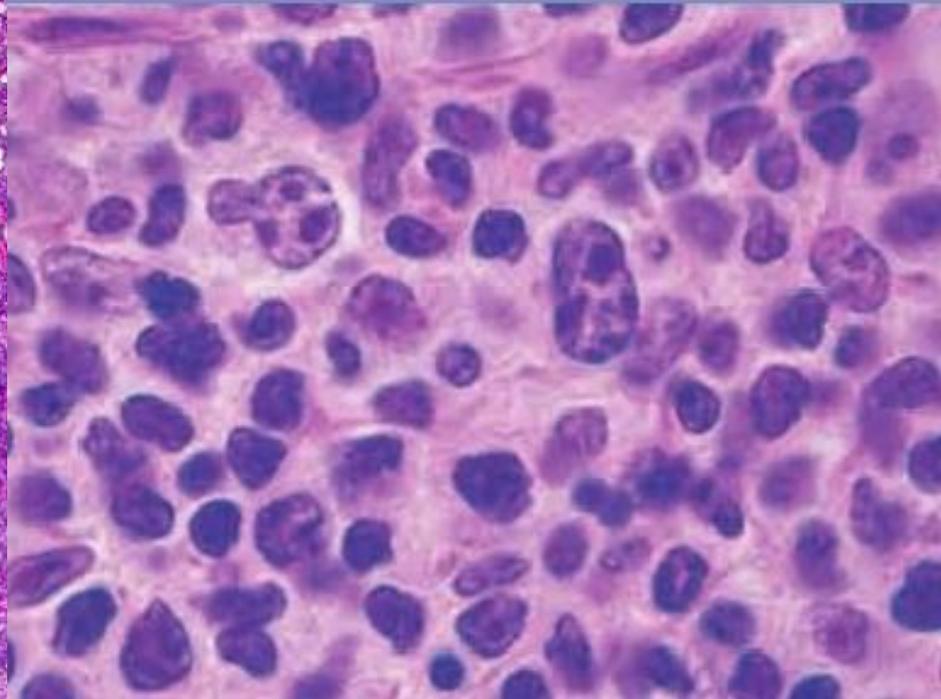
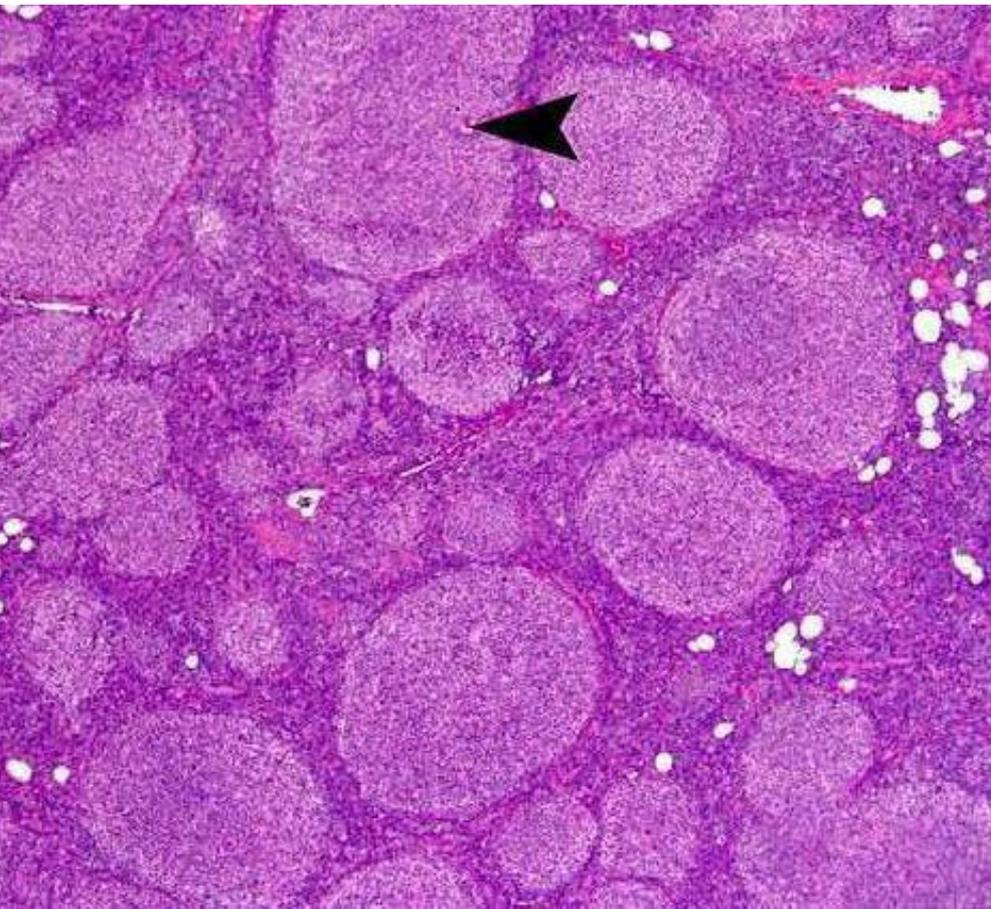


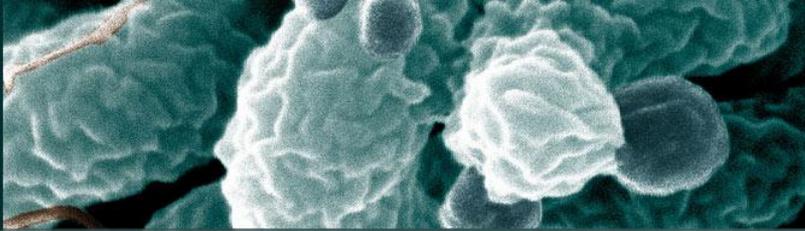


Морфология ФЛ

Фолликулярная лимфома (лимфоузел). Лимфоузел заполнен узелковыми агрегатами клеток лимфомы.

Малые лимфоидные клетки с конденсированным хроматином и ядрами неправильной или расщепленной формы (центроциты) и более крупные клетки, содержащие несколько ядрышек (центробласты)





Гистологические характеристики подтипов фолликулярной лимфомы

Grade	Характеристика
Grade 1	0-5 центробластов в поле зрения при большом увеличении
Grade 2	6-15 центробластов в поле зрения при большом увеличении
Grade 3	> 15 центробластов в поле зрения при большом увеличении
§ 3a	Имеются резидуальные центроциты
§ 3b	Без центроцитов

Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2)

Международные прогностические индексы фолликулярной лимфомы FLIPI и FLIPI-2.

Параметры	Факторы риска FLIPI	Факторы риска FLIPI-2
Зоны поражения*	> 4 зон**	Максимальный размер > 6 см
Возраст	> 60 лет	> 60 лет
Биохимические маркеры	Повышение ЛДГ	Повышение β -2 микроглобулина
Стадия	III-IV	Поражение костного мозга
Гемоглобин	< 12 г\дл	< 12 г\дл

*учитываются лимфатические и экстралимфатические зоны вовлечения

**зоны определяются согласно шаблону FLIPI

К группе низкого риска относятся пациенты с 0-1 фактором, промежуточного риска – 2 факторами, высокого риска – 3-5 факторами.

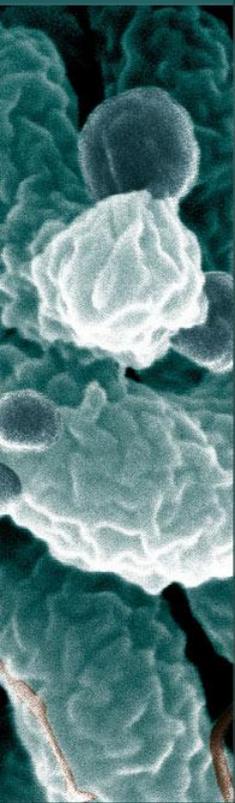
Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2)

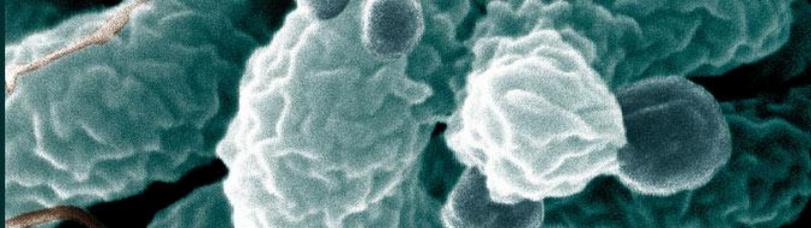
FLIPI и общая выживаемость

Группы риска	Факторы риска, количество	5-летняя общая выживаемость, %	10-летняя общая выживаемость, %
Low (низкий)	0-1	91	71
Intermediate (промежуточный)	2	78	51
High (высокий)	≥ 3	53	36

Диффузные В-крупноклеточные лимфомы

- Составляют 30–40 % всех НХЛ. В эту агрессивную опухоль трансформируются 50% всех лимфом.
- Источник — клетки герминативных центров лимфоидных фолликулов.
- Опухолевые клетки не образуют скоплений, а расположены диффузно в ткани органа или лимфоузла. Часто протекает агрессивно, с множественным экстранодальным поражением.
- Экспрессия CD19, CD20 и CD79a; IgM, IgG. t(14;18)
- В 15% случаев болеют дети, чаще девочки, у которых поражается средостение, органы брюшной полости, ЦНС.
- Чаще поражаются лимфатические узлы, реже лимфоидный аппарат кишечника, кожа, кости, глоточное кольцо Вальдейера.



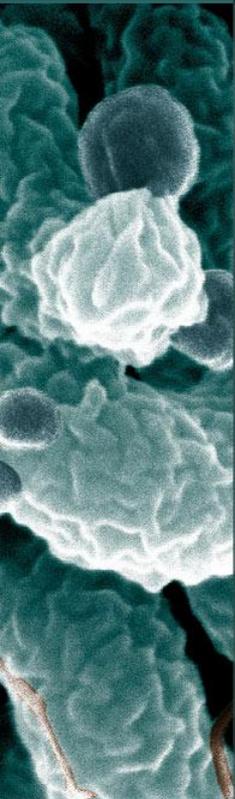


Молекулярные нарушения при ДВКЛ

Цитогенетика	Онкогены	Частота	Функция
t(3;14)(q27;q32) или варианты	BCL6	30-35%	Репрессор транскрипции
t(14;18)(q32;q21)	BCL2	15-20%	Антиапоптоз
t(8;14)(q24;q32) или варианты	MYC	5-7%	Прогрессия по клеточному циклу
не-IGH механизмы	PDRM1 мутации BCL6 мутации	25-50%	Гены, участвующие в дифференциров- ке В- клеток в ГЦ

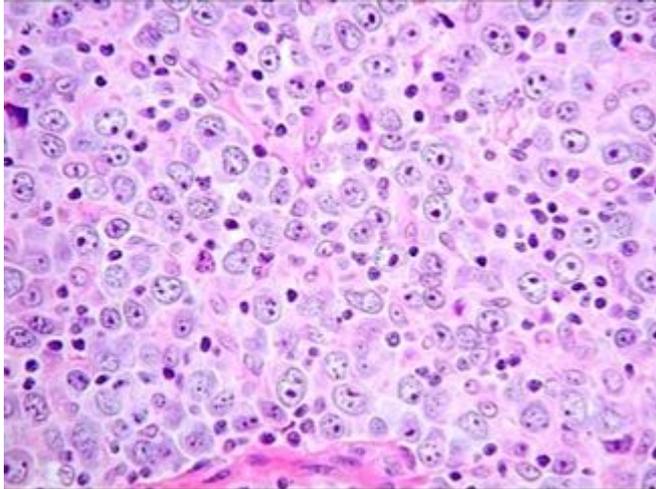
Диффузные В-крупноклеточные лимфомы

- **Морфологические варианты:**
 - центробластная;
 - иммунобластная;
 - анапластическая;
- **Молекулярные подгруппы:**
 - из В-клеток герминального центра (GCB)
 - из активированных В-клеток (ABC)
- **Имуногистохимические подгруппы:**
 - CD5+ диффузная В-крупноклеточная лимфома
 - из В-клеток герминального центра (GCB)
 - из В-клеток негерминального центра (non-GCB)

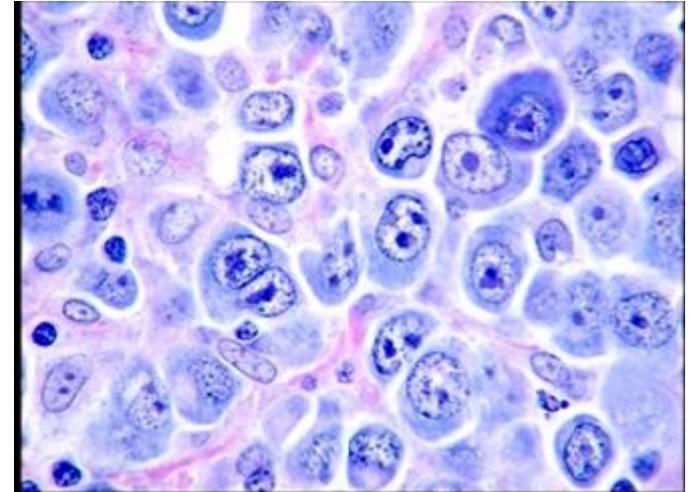


Диффузные В-крупноклеточные лимфомы

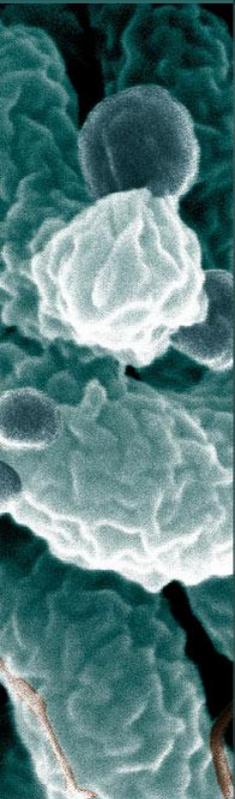
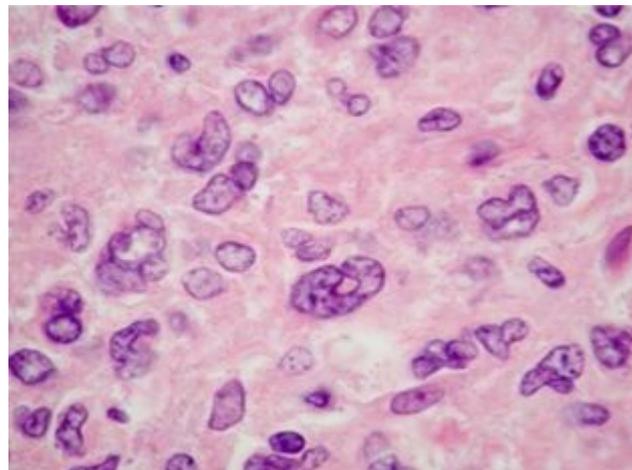
□ Центробластная



□ Иммунобластная

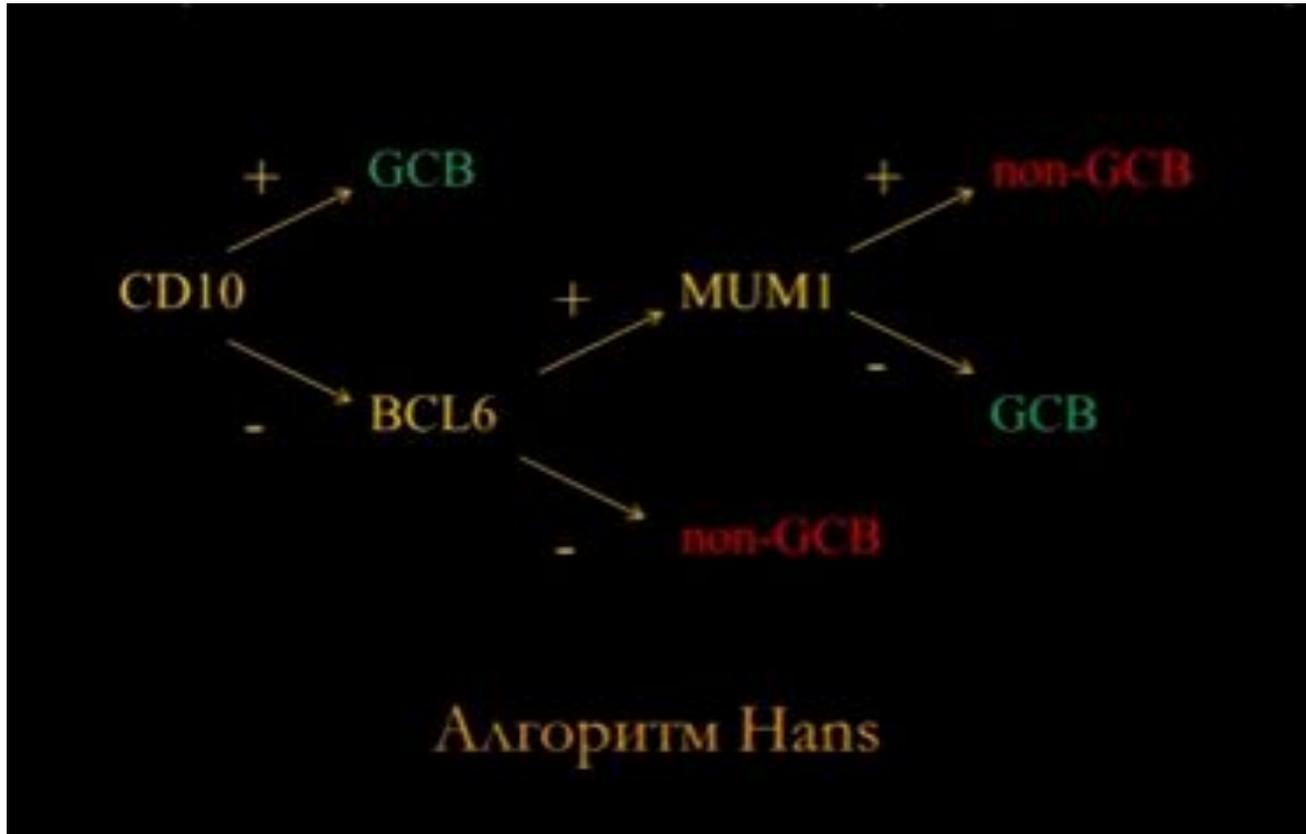


□ Анапластическая



ДБКЛ

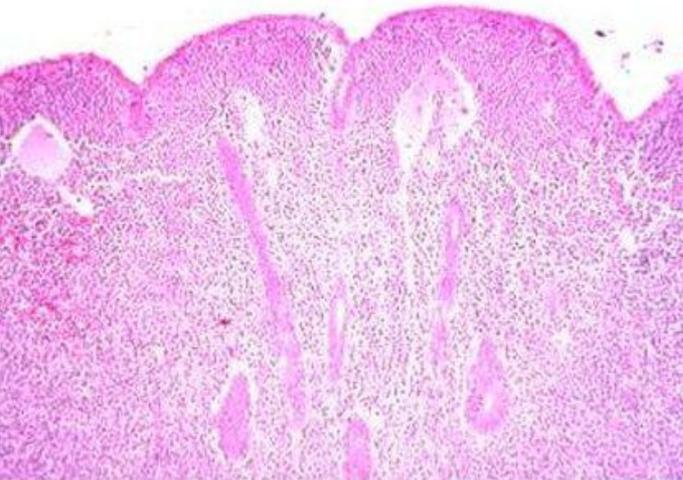
ИГХ-метод определения клеточного происхождения



Экстранодальная MALT-лимфома (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)



- 1 В-клеточная лимфома из лимфоидной ткани слизистых оболочек (слюнные железы, ЖКТ, легкие, молочная железа, орбита).
- 2 Составляет до 7-8% всех НХЛ.
- 3 Источник – клетки маргинальной зоны лимфоидных фолликулов.
- 4 Образуется плотный лимфоидный инфильтрат из В -лимфоцитов, во всю толщу слизистой оболочки, которая деформируется и изъязвляется.
- 5 Характерно локальное поражение экстранодальных органов: желудок, тонкая кишка, щитовидная железа, молочная железа, орбита, легкие и др.



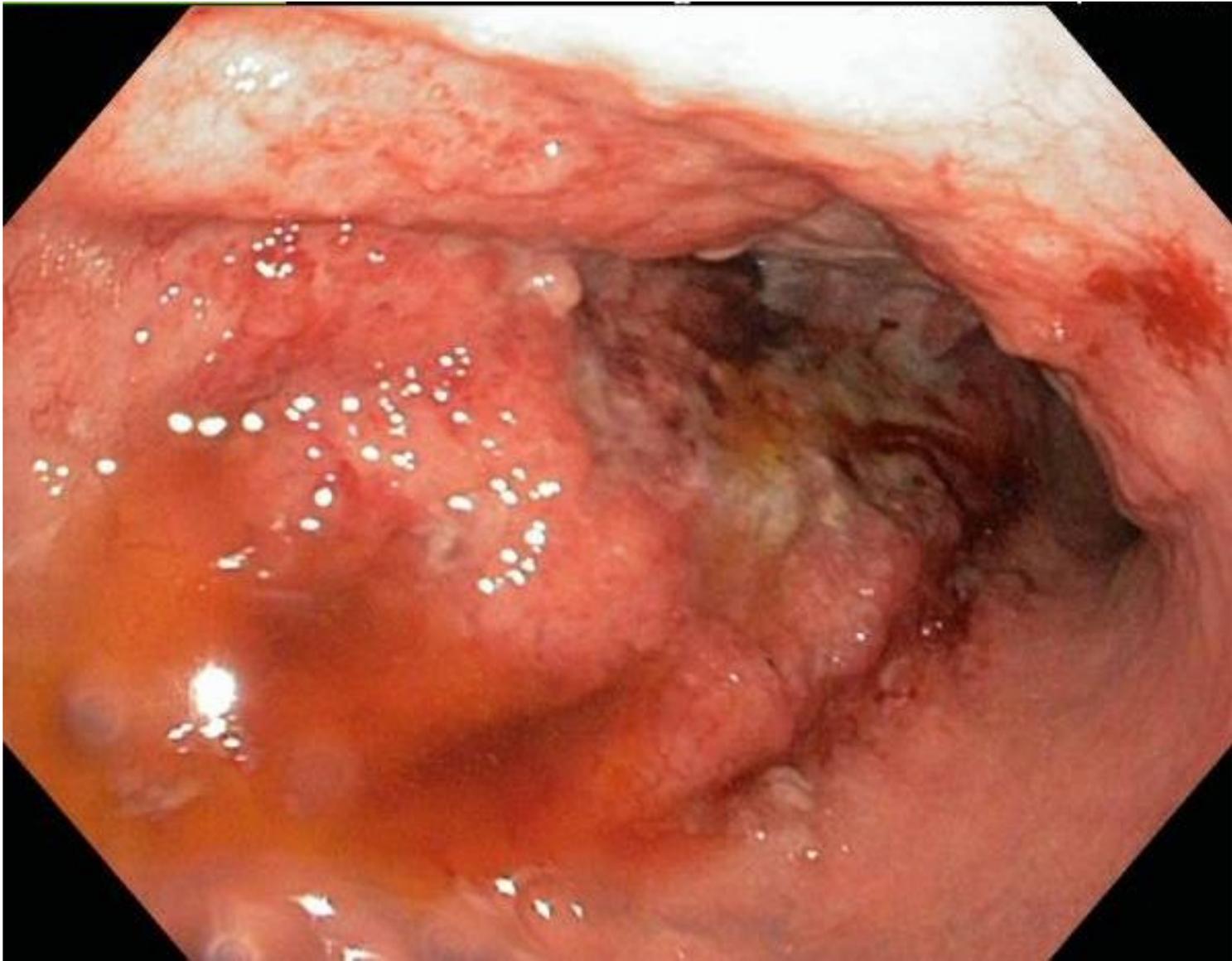


MALT-лимфома желудка чаще возникает у пожилых лиц (медиана возраста — 57 лет).

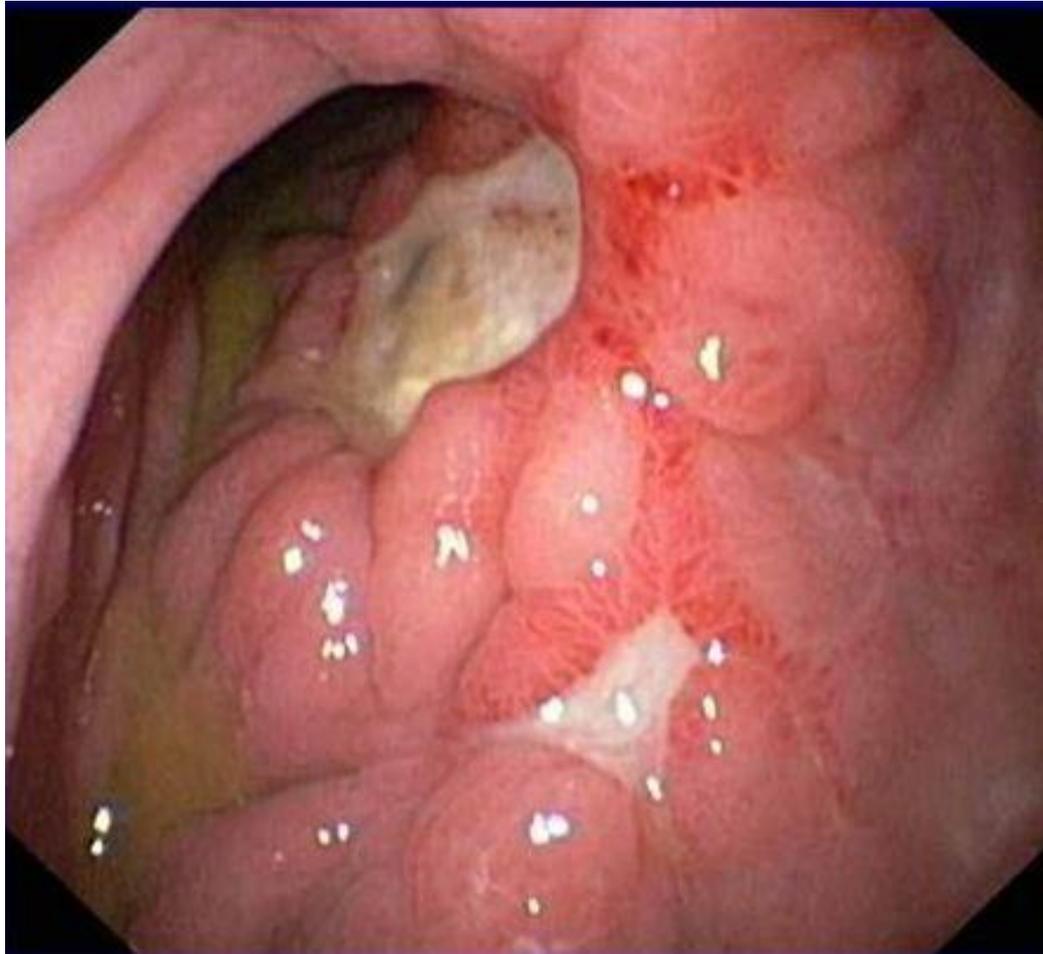
Клиническая картина зависит от стадии заболевания:

- Ранняя стадия MALT-лимфом характеризуется минимальными проявлениями диспепсического и болевого синдрома.
- По мере прогрессирования - выраженный диспепсический синдром (изжога, отрыжка воздухом или пищей), ноющие боли в эпигастральной области, чаще не связанные с приемом пищи.

MALT-лимфома желудка с полипом, частичной некротической поверхностью



MALT-лимфома желудка

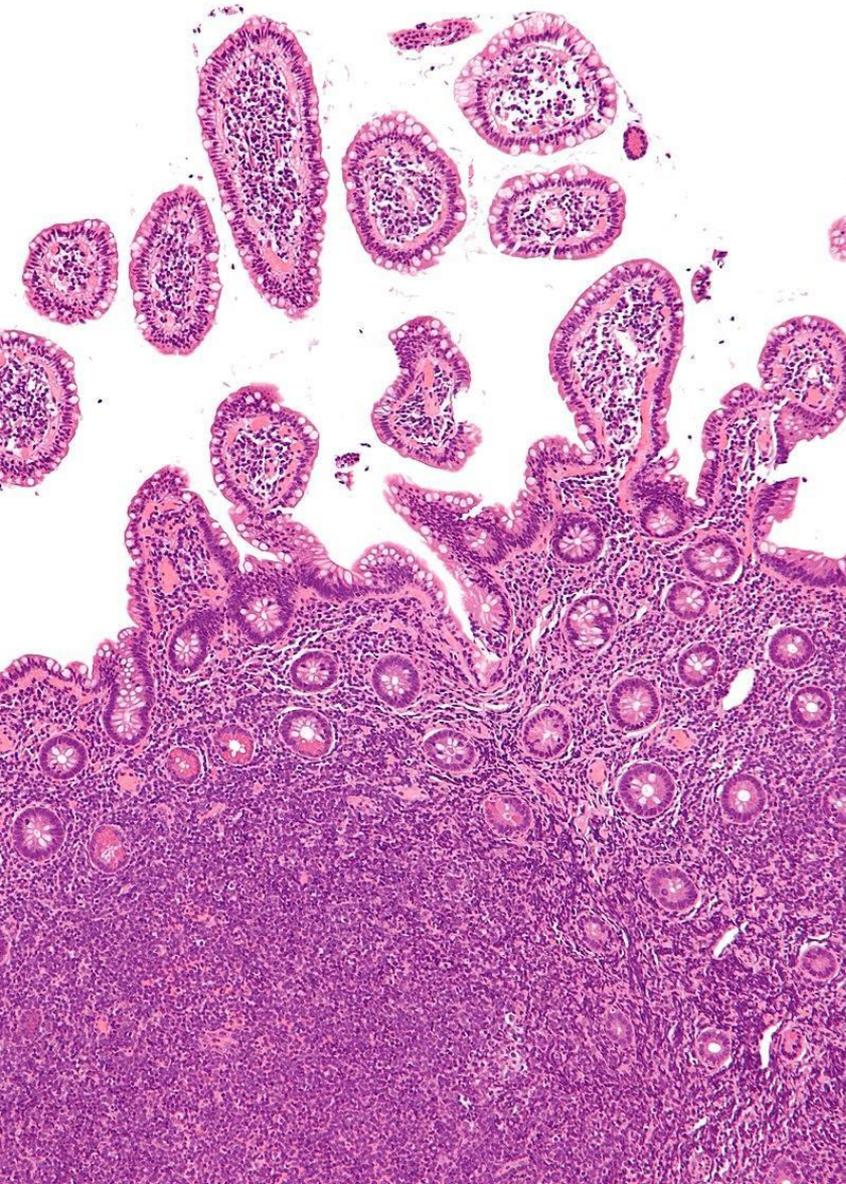


Опухоли обладают благоприятным прогнозом и высокой чувствительностью к терапии (независимо от исходного клинического варианта):

- **полная ремиссия достигается у 70% пациентов,**
- **расчетная 5- и 10-летняя выживаемость составляет 86 и 80%,**
- **медиана безрецидивной выживаемости - 5,5 года.**

Наиболее значимым неблагоприятным фактором прогноза является наличие одновременно нескольких экстранодальных проявлений болезни.

Лимфома из клеток мантийной зоны



- В-клеточная опухоль, состоящая из мономорфных мелких или средних лимфоидных клеток, с неровными контурами ядра и транслокацией генов, кодирующих циклин D1 (CCND1) и тяжелые цепи иммуноглобулинов - $t(11;14)(q13;q32)$.
- Составляет до 10% всех НХЛ.
- **Морфология.** Опухолевые клетки в лимфоузлах могут окружать реактивные герминативные центры, придавая им узелковый вид (при малом увеличении) или диффузно заполняя узел. Крупные клетки, напоминающие центробласты и пролимфоциты, отсутствуют, что отличает лимфому из клеток мантийной зоны от фолликулярной лимфомы.

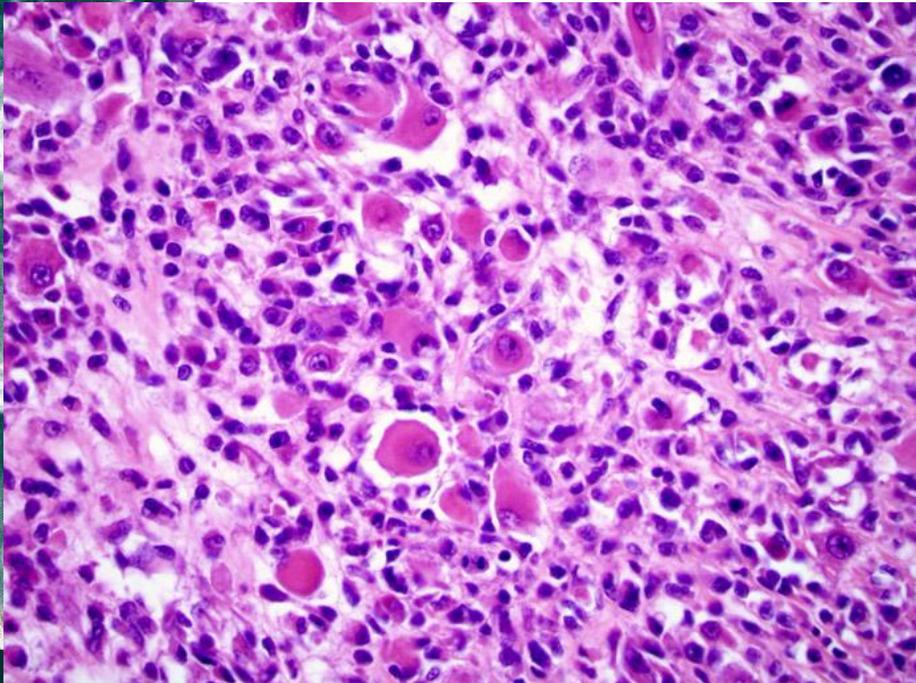
Лимфома из клеток мантийной зоны

Клинические признаки:

безболезненная лимфаденопатия. Может наблюдаться также поражение мочеполовой системы, лёгких, мягких тканей головы и шеи, периорбитальных тканей глаза.

В костном мозге имеются лимфоидные инфильтраты, которые вызывают умеренный лимфоцитоз в анализе крови.

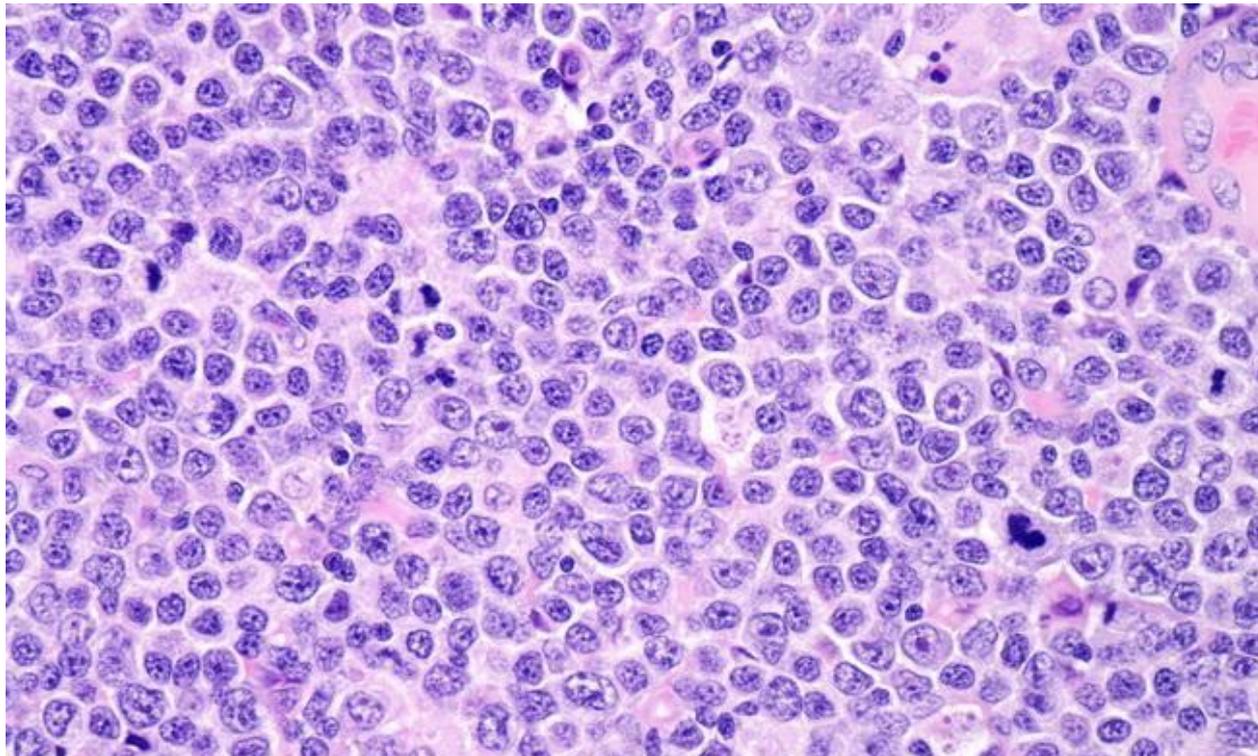
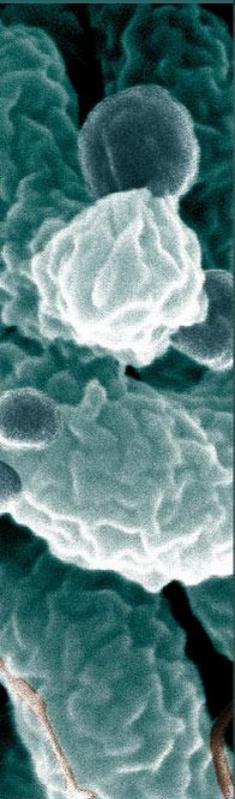
Прогноз неблагоприятный: медиана выживаемости составляет всего 3-4 года.



лимфома из клеток зоны манти IV стадия

Лимфома Беркитта

- Высоко агрессивная лимфома из иммунологически зрелых В-лимфоцитов с преимущественно экстранодальной локализацией. Составляет до 2 % всех НХЛ.
- Морфология: макрофаги со светлой цитоплазмой на фоне мноморфных клеток опухоли с мелкими ядрышками, экспрессирующими CD19, CD10, IgM



Лимфома Беркитта

Варианты лимфомы Беркитта:

- ✓ Африканский (эндемический);
- ✓ Европейский (спорадический);
- ✓ ВИЧ-ассоциированный.

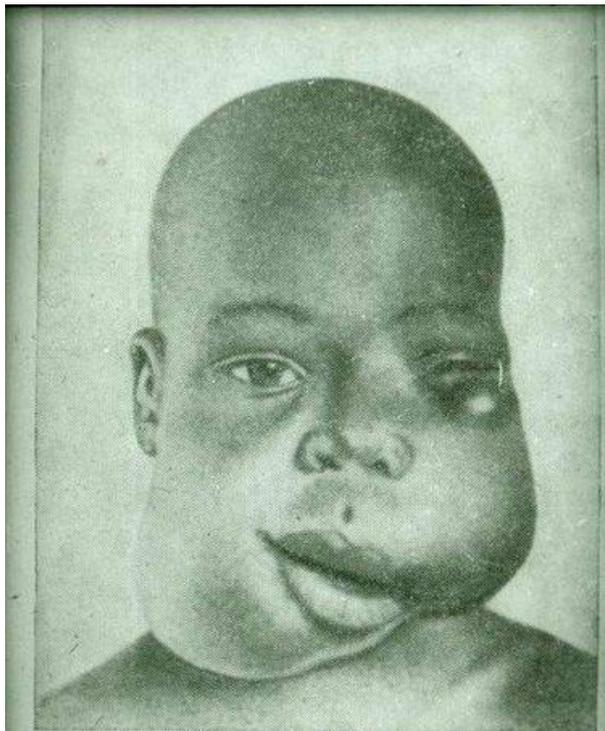
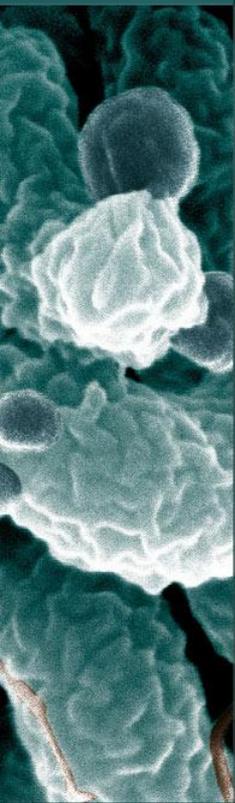
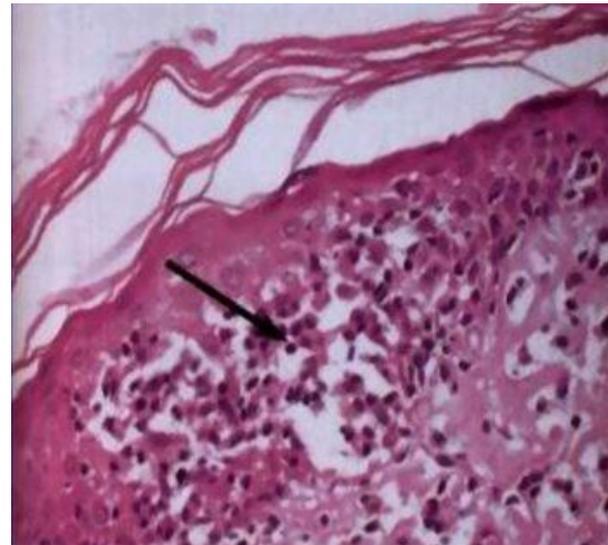
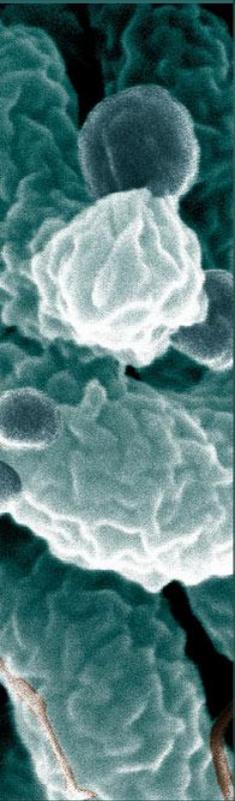


Рис. 66. Африканская лимфома Беркитта (по В. М. Бергольцу и Н. В. Румянцеву).



Грибовидный микоз

- Составляет менее 5 % всех НХЛ. Источник – Т-хелперы. Инfiltrат из Т лимфоидных клеток проникает в эпидермис.
- Экспрессия CD 4.
- Характерна генерализованная кожная сыпь с лимфаденопатией.
- Средняя продолжительность жизни 7-8 лет.



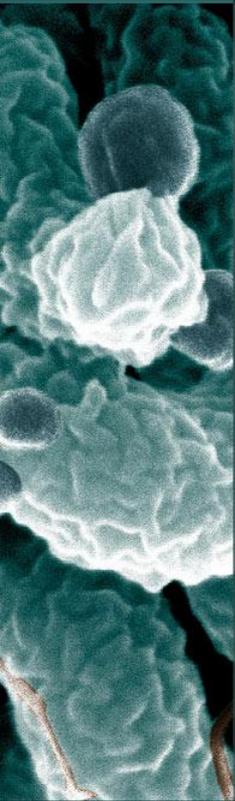
Диагностика

Жалобы:

- Увеличение лимфоузлов (чаще безболезненное).
- Кашель без выделения мокроты – возникает за счет сдавления дыхательных путей увеличенными лимфоузлами средостения.
- Отеки лица, шеи, рук – возникают за счет сдавления верхней полой вены.
- Тяжесть в левом подреберье – за счет увеличения селезенки.
- Кожный зуд, преимущественно в области увеличившихся лимфоузлов, реже – по всему телу.
- Повышение температуры тела, преимущественно в вечернее и ночное время.
- Снижение массы тела (более 10-15 кг в течение 2-3 месяцев).
- Общая слабость, повышенная утомляемость.
- Усиленное потоотделение, особенно в ночное время.

Физикальное обследование:

- Определяется цвет кожных покровов (возможна бледность).
- При кожном зуде на коже могут быть следы расчесов.
- При пальпации определяется увеличение лимфоузлов.
- При перкуссии: возможно увеличение селезенки.



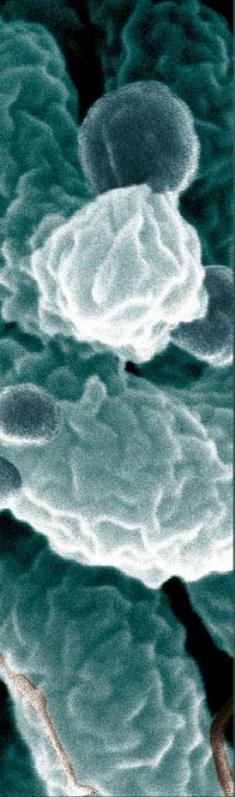
Диагностика

Лабораторные исследования:

- **общий анализ крови** – подсчет лейкоформулы, тромбоцитов в мазке: может определяться снижение количества эритроцитов, снижение уровня гемоглобина. Цветной показатель обычно остается в пределах нормы. Количество лейкоцитов и тромбоцитов чаще остается в пределах нормы.
- **биохимический анализ крови** --лактатдегидрогеназа, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, электролиты, мочевая кислота - для выявления синдрома лизиса опухоли, а также сопутствующего поражения органов.

Инструментальные исследования:

- **УЗИ периферических и внутрибрюшных лимфоузлов** – увеличение размеров и изменение структуры лимфоузлов;
- **цитологическое исследование биопсийного материала** – с целью верификации морфологической формы НХЛ;
- **гистологическое исследование** – с целью верификации морфологической формы НХЛ;
- **иммуногистохимическое исследование** – с целью верификации морфологической формы НХЛ.
- **ЭФГДС с исследованием на *H. pylori***–для верификации MALT-лимфомы с поражением желудка



Дополнительные диагностические мероприятия:

Миелограмма – определение цитологического состава костного мозга. Проводится с целью выявления поражения костного мозга опухолевыми клетками;

Цитогенетическое исследование костного мозга - метод выявления нарушений в хромосомах.;

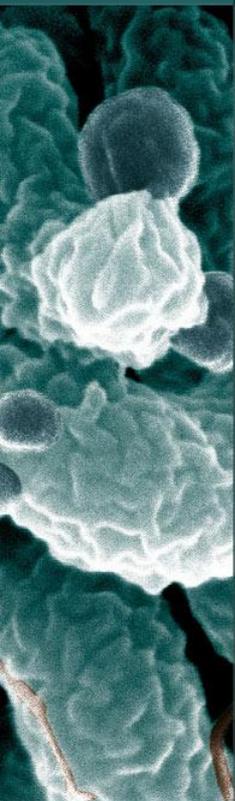
Имунофенотипирование на проточном цитофлуориметре - проводится с целью дифференциации клеток в образцах крови, костного мозга, лимфатических узлах

Гистологическое исследование костного мозга - наиболее точно характеризует состояние костного мозга. Выявляет распространение опухоли на костный мозг;

Исследование костного мозга методом FISH, FISH-исследование отпечатков биопсийного материала - метод выявления нарушений в хромосомах;

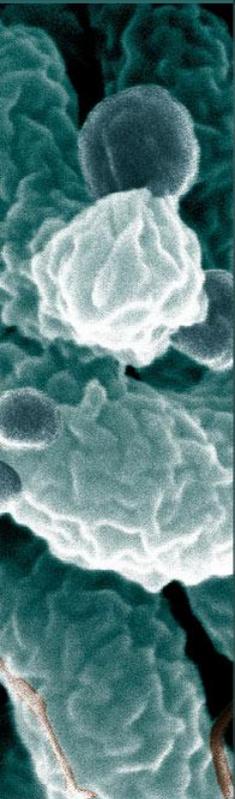
УЗИ органов брюшной полости - печень, селезенка, поджелудочной железа, желчный пузырь, лимфатические узлы, почки, щитовидная железа, у мужчин - предстательной железы, у женщин - малого таза; ЭКГ, ЭХО–кардиография, ФГДС, УЗДГ сосудов, бронхоскопия, колоноскопия, спирография – по показаниям;

КТ грудного сегмента, брюшного сегмента, головы, малого таза;
ПЭТ/КТ всего тела;



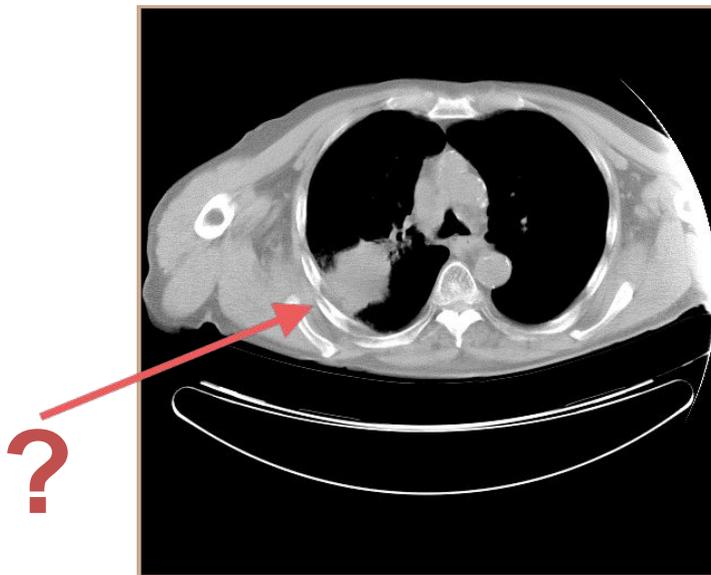
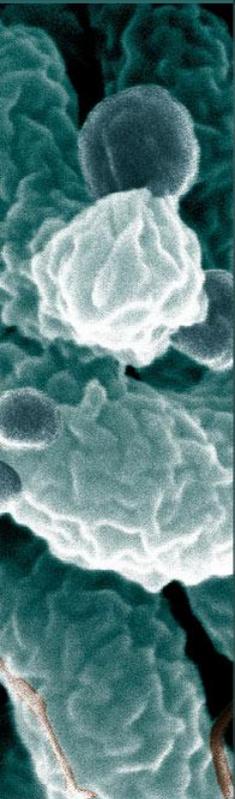
Принципы позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), используемой при работе с лимфомами

- Использование радиоактивных соединений, испускающих позитроны
- Радиоактивные соединения с преимущественным поглощением опухолевыми элементами.
- Эмиссия позитронов может быть обнаружена специальным сканером

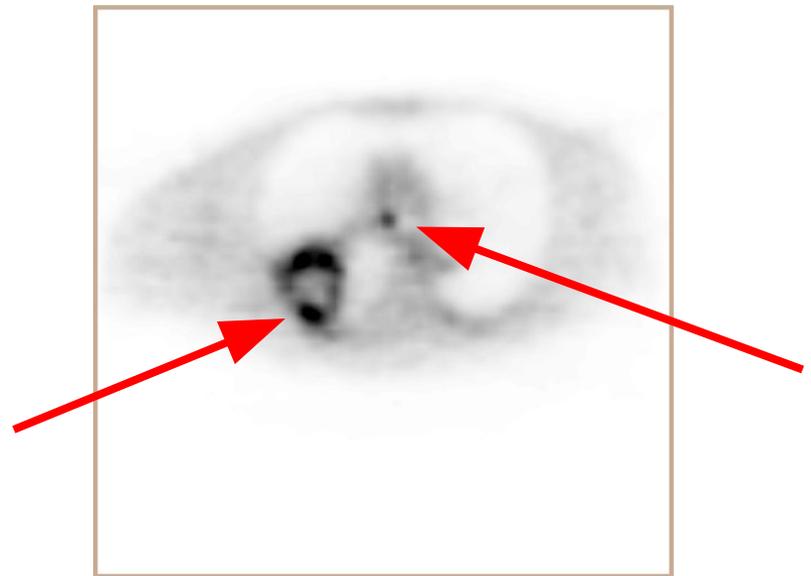


Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ)

- Определяет опухолевые клетки на основании их метаболической активности.
- Не нуждается в измерении опухоли.
- Различает активные и неактивные ткани, например рубцовую.

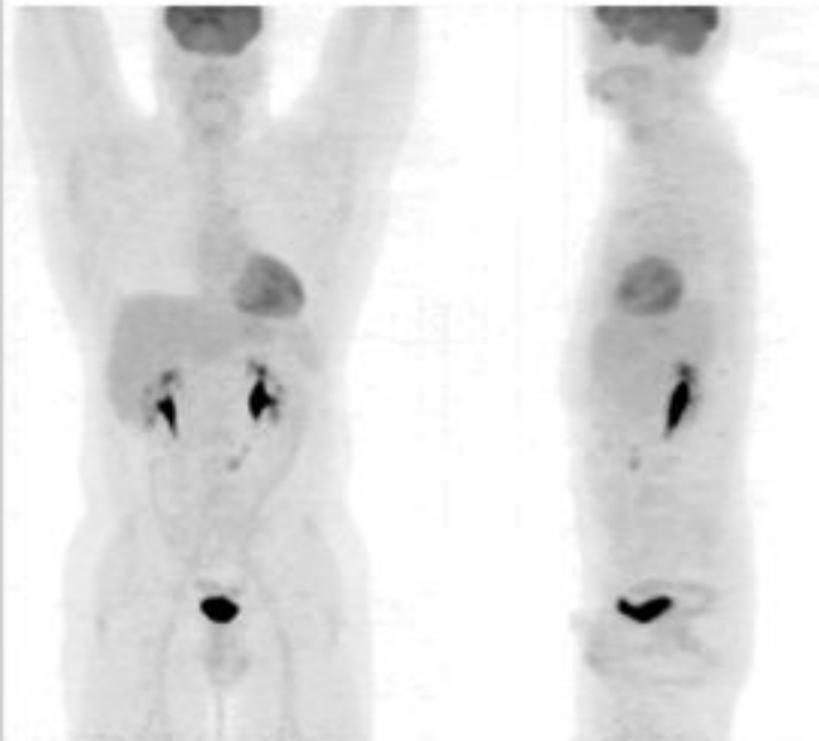
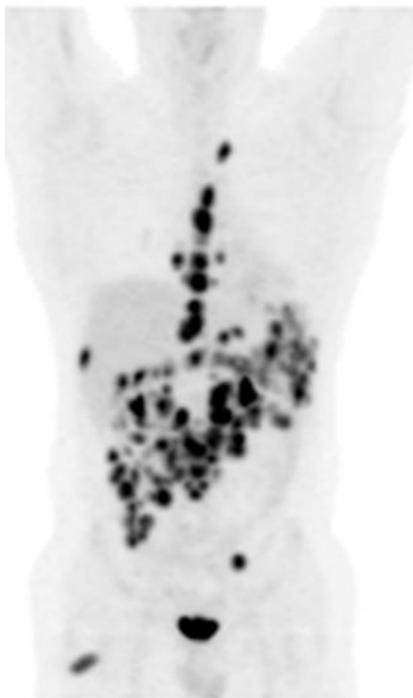


КТ



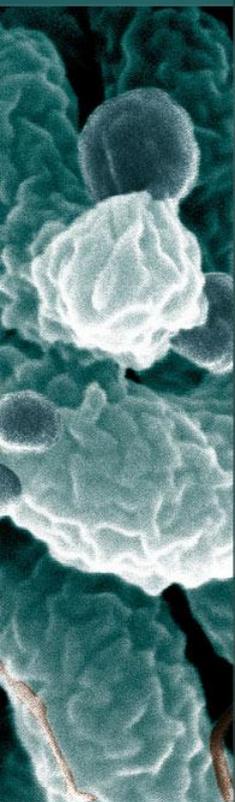
ПЭТ
Т

PET Scan Image - Lymphoma Patient



До лечения

После лечения



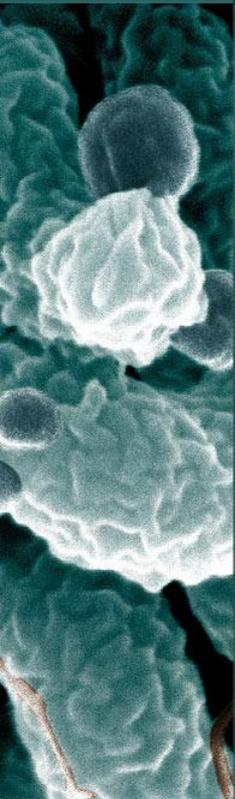
Дифференциальная диагностика

1. **С реактивными лимфаденопатиями** на фоне регионального банального лимфаденита, инфекционного мононуклеоза, краснухи, аденовирусных инфекций, болезни кошачьих царапин, туберкулеза, бруцеллеза, туляремии и т. д. (В неясных случаях назначают антибиотикотерапию с контрольным посещением через 2—4 нед.

В случае исчезновения увеличенных лимфоузлов ставят диагноз реактивной лимфаденопатии. При сохранении увеличения лимфоузла — показана биопсия).

2. **С болезнью Ходжкина** (лимфогранулематозом) — на основании гистологии.

3. **С метастазами солидной опухоли** — на основании гистологии.



Лечение индолентных лимфом

I–II стадия – лучевая терапия локально (доза облучения до 40 Гр). При неполном ответе или рецидиве – монокимиотерапия или полихимиотерапия.

III–IV стадия:

1. Тактика «watch-&-wait» = «наблюдай и жди».

2. Стандартные схемы химиотерапии:

□ **СVP** : Циклофосфан 400 мг/м² в/в 1–5 дни.

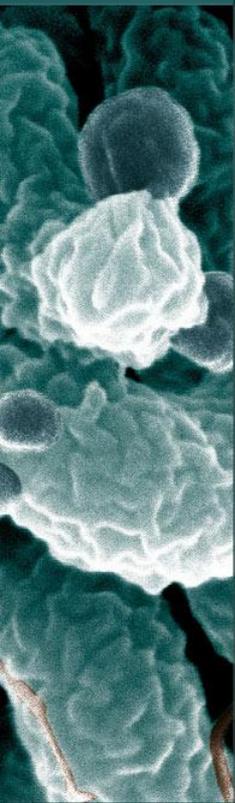
Винкристин 1,5–2 мг в/в 1 день.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь 1–5 дни.

□ Хлорбутин + преднизолон.

3. Лучевая терапия.

4. Иммунотерапия.



Лечение агрессивных и высокоагрессивных лимфом

1й этап - полихимиотерапия препаратами 1 линии:

Схема СНОР R-СНОР:

Винкристин 1,4 мг/м² в/в 1 день.

Циклофосфамид 750 мг/м² в/в 1 день.

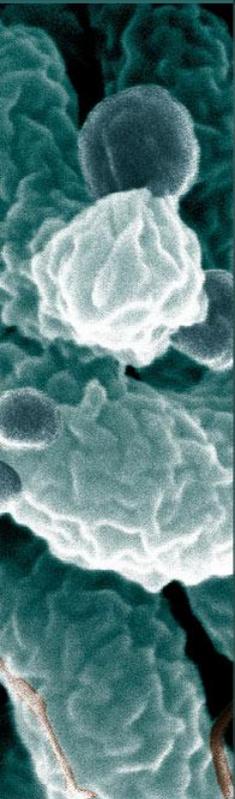
Доксорубицин 50 мг/м² в/в 1 день.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1-5 дни.

Интервал между курсами 3 недели.

Число курсов: 3–4 при I–II стадии;

6–8 при III–IV стадии.



Лечение агрессивных и высокоагрессивных лимфом

2й этап (рецидив)- полихимиотерапия препаратами 2й линии:

Схема DHAP:

Дексаметазон 30 мг/м² в/в или внутрь 1, 2, 3, 4 дни.

Цисплатин 100 мг/м² в/в в 1 день.

Цитарабин по 2000 мг/м² в/в во 2 день.

Интервал между курсами 21–28 дней.

Схема FCM:

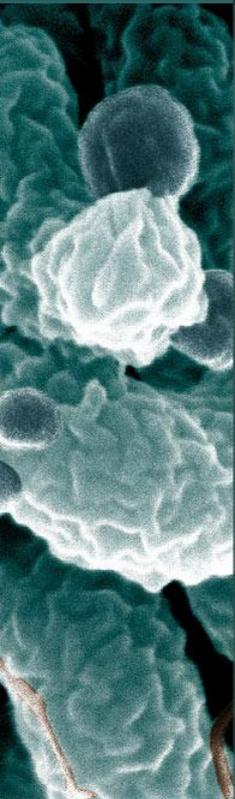
Флударабин 25 мг/м² в/в 1, 2, 3 дни.

Циклофосфамид 200 мг/м² в/в 3 день.

Митоксантрон 8 мг/м² в/в 1 день.

Интервал между курсами 3 недели.

- Трансплантация стволовых клеток кроветворного ростка / моноклональные антитела.



Исходы лечения

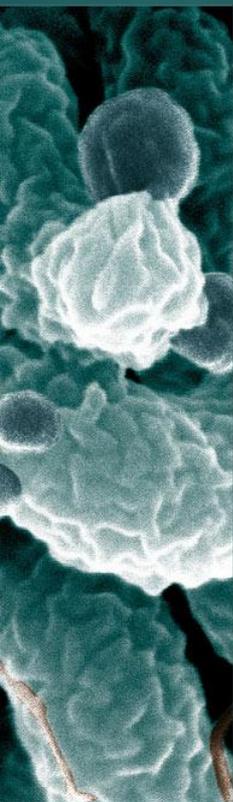
Полная ремиссия: отсутствие признаков лимфомы (100% регресс опухолевой массы), подтвержденное КТ спустя 6 недель после окончания ХТ.

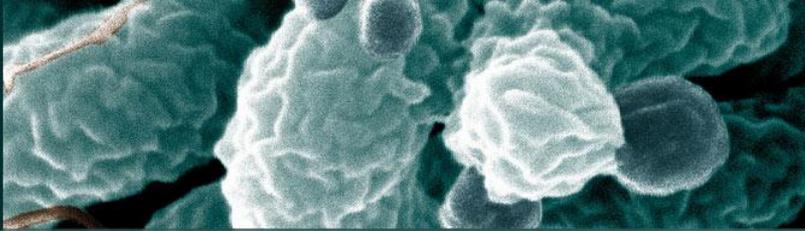
Частичная ремиссия: уменьшение размеров опухоли более чем на 50% по контрольным очагам при отсутствии появления новых очагов.

Стабилизация заболевания: изменение размеров опухолевых образований (+ или - 25%).

Прогрессирование заболевания: увеличение размеров опухолевых образований более чем на 25%, или появление новых опухолевых очагов несмотря на проводимую терапию.

Рецидив: появление опухолевых образований более 1,5 см после достижения полной ремиссии.

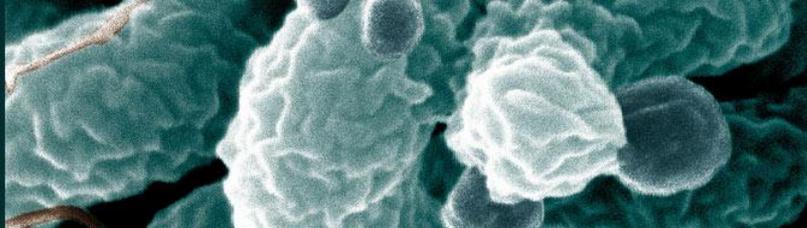




Прогноз

10-летняя выживаемость пациентов с

- ✓ лимфомой маргинальной зоны составляет 70%;
- ✓ фолликулярной зоны 60%;
- ✓ анапластической крупноклеточной лимфомой — 60%;
диффузной крупноклеточной В-лимфомой, Т-лимфомой
кожи, лимфомой Беркита и лимфоцитарной лимфомой —
40-50%;
- ✓ лимфомой мантийной зоны — 10-15%.



Благодарю за внимание!