



Лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы



Томас Ходжкин (1798 – 1866)

Морфологическая классификация

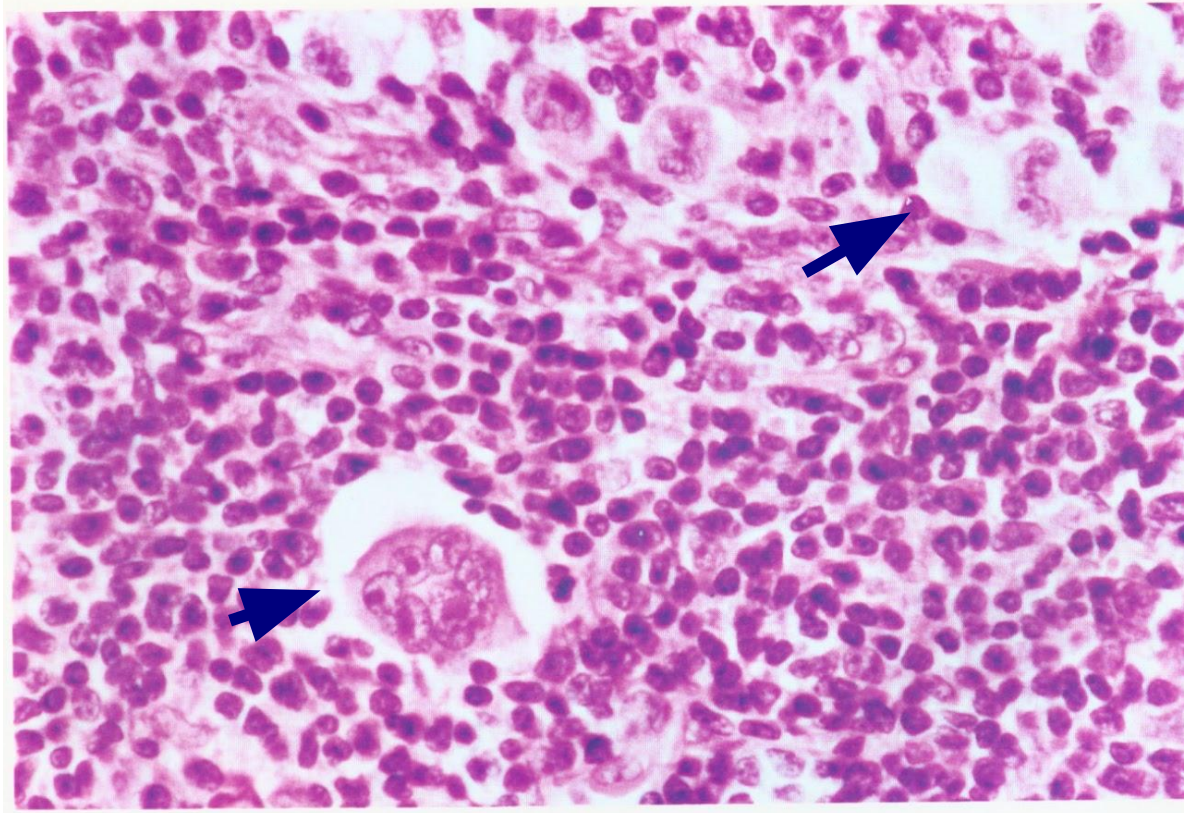
Лимфома Ходжкина
Hodgkin's lymphoma

Классическая лимфома
Ходжкина
Classical Hodgkin's lymphoma

Нодулярная с преобладанием
лимфоцитов лимфома Ходжкина
Nodular Lymphocyte predominante

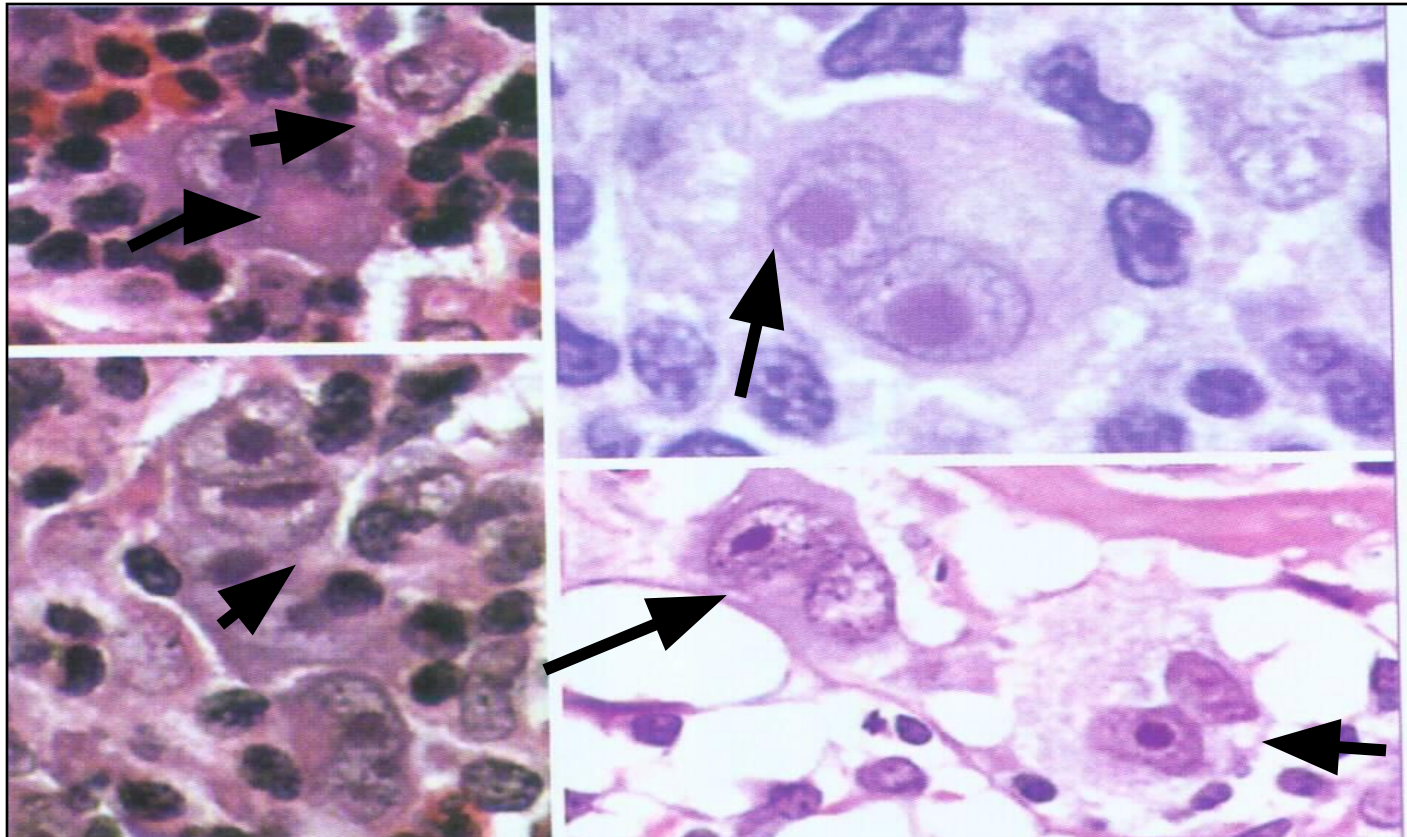
Нодулярный склероз
Смешанно-клеточный вариант
Лимфоидное преобладание
Лимфоидное истощение

Болезнь Ходжкина, нодулярный склероз

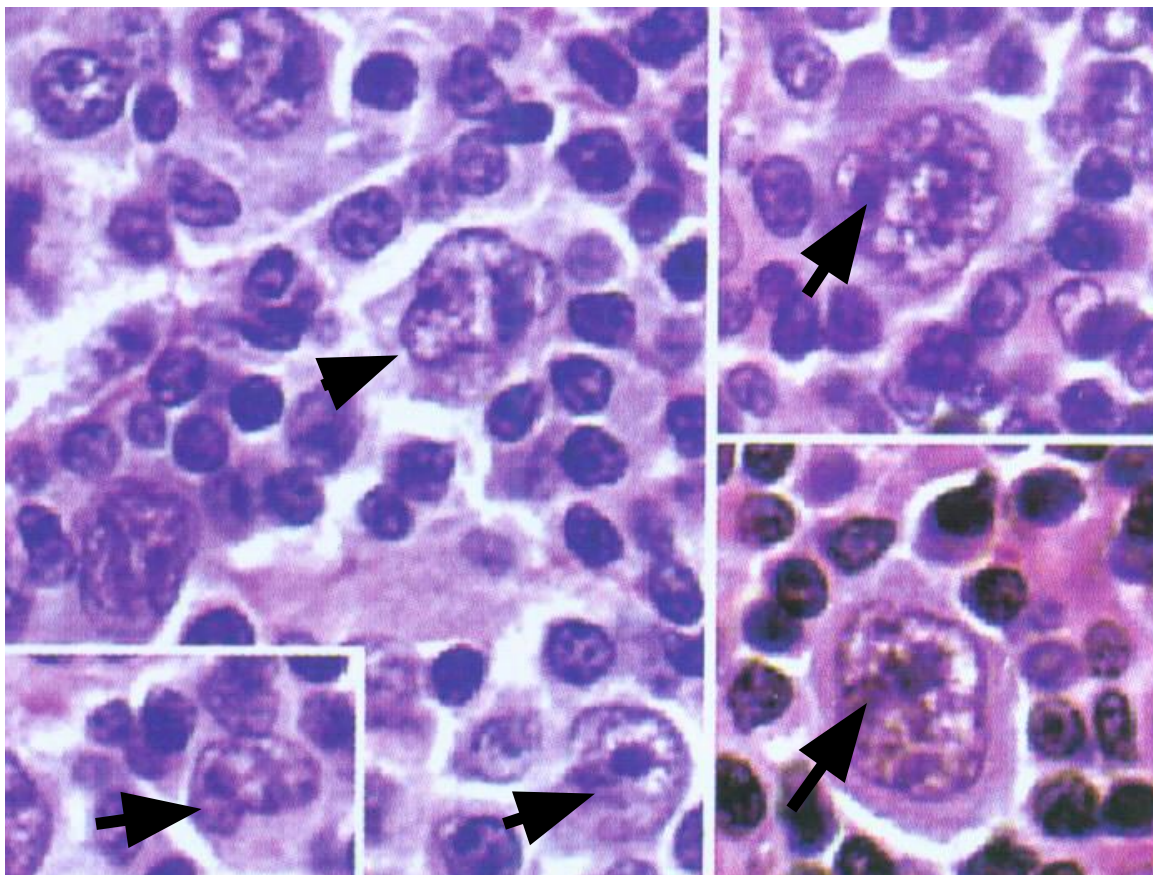


Лимфатический узел. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 600

Смешанно-клеточный вариант лимфомы Ходжкина (большое количество клеток Березовского – Штернберга –Рид)

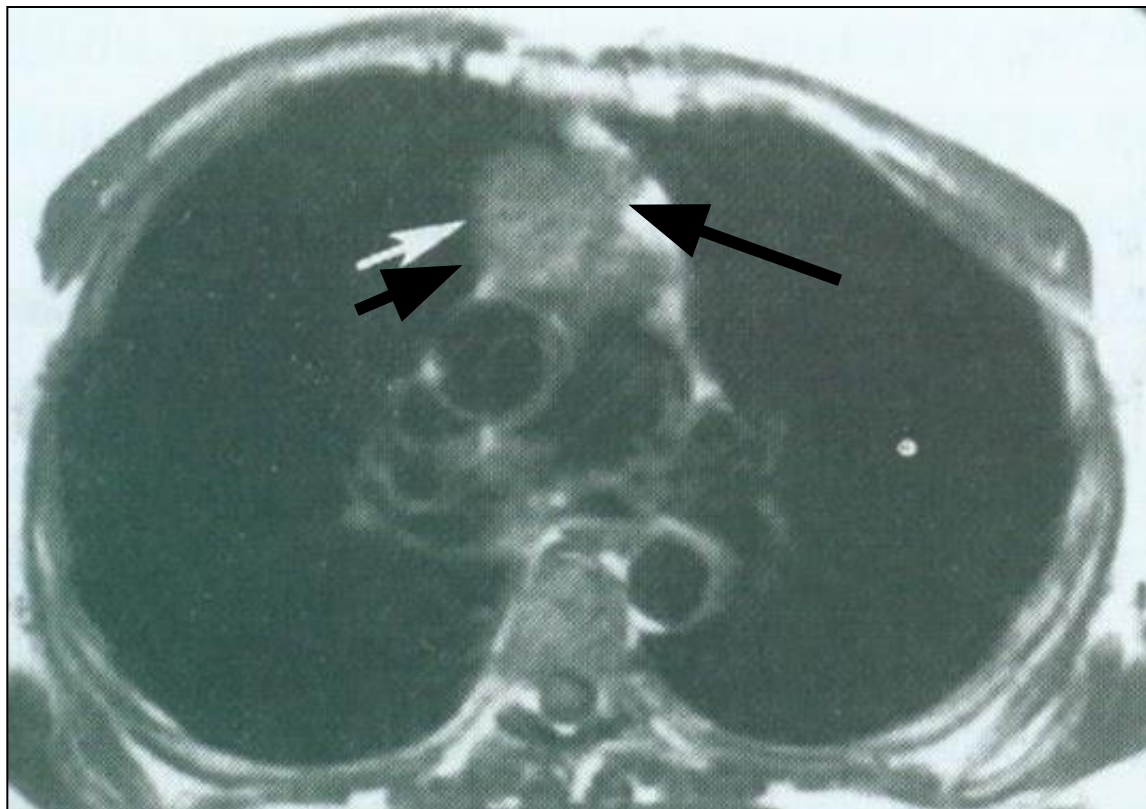


Нодулярная с преобладанием лимфоцитов лимфома Ходжкина.



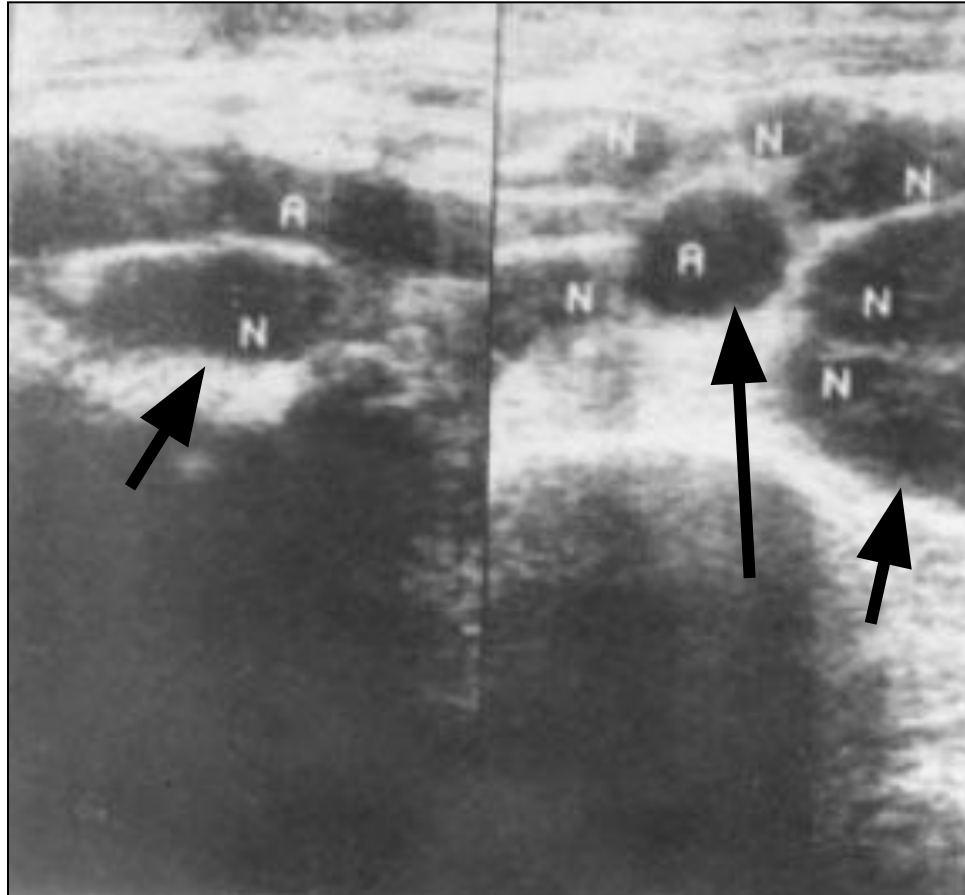
Лимфоцитарно-гистиоцитарные (L&H) клетки,
имеющие вид «воздушной кукурузы» - "popcorn cells"

Поражение лимфатических узлов переднего средостения при лимфоме Ходжкина



Магнитно-резонансное исследование грудной клетки в аксиальной плоскости на T2-взвешенном изображении

Поражение забрюшинных лимфатических узлов при лимфоме Ходжкина



Ультразвуковая картина увеличенных забрюшинных лимфатических узлов

Клиническая классификация лимфомы Ходжкина.

I стадия	Поражение одной лимфатической зоны или структуры или поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IE) в пределах одного сегмента. К лимфатическим структурам относятся лимфатические узлы, селезенка, вилочковая железа, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток и пейеровы бляшки.
II стадия	Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (II E)
III стадия	Поражение лимфатических узлов и структур по обе стороны диафрагмы, которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (III E) или с поражением селезенки (III S) или поражением того и другого (III E+ S)
IV стадия	Диссеминированное поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных не регионарных лимфатических узлов. Поражение печени и/или костного мозга всегда расценивается как IV стадия.
A	Симптомы интоксикации отсутствуют.
B	Симптомы интоксикации: повышение температуры тела выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления; ночные проливные поты; похудание на 10 % массы тела за последние 6 месяцев.

Прогностические группы

благоприятная: больные с IA – IIА стадиями без факторов риска

промежуточная:

а) больные со IA и факторами риска:

- поражение трех и более лимфатических коллекторов
- экстранодальное поражение в пределах стадии E
- СОЭ ≥ 30 мм/ч при наличии симптомов интоксикации Б
- СОЭ ≥ 50 мм/ч при отсутствии симптомов интоксикации А.

б) больные со IIА и факторами риска:

- экстранодальное поражение в пределах стадии E
- СОЭ ≥ 50 мм/ч при отсутствии симптомов интоксикации А
- поражение трех и более зон лимфатических коллекторов.

в) больные со IIБ и факторами риска:

- СОЭ ≥ 30 мм/ч при наличии симптомов интоксикации Б
- поражение трех и более зон лимфатических коллекторов.

неблагоприятная:

а) больные с IA, IB и IIА стадиями с массивным поражением лимфатических узлов средостения – МТИ $\geq 0,33$

б) больные IIБ стадией и факторами риска:

- массивное поражение лимфатических узлов средостения – МТИ $\geq 0,33$
- экстранодальное поражение в пределах стадии E.

в) Все больные с III – IV стадиями.

ДИАГНОСТИКА

1. Сбор анамнеза с обязательным уточнением наличия симптомов интоксикации.
2. Осмотр больного с обязательной пальпацией всех групп периферических лимфатических узлов.
3. Обязательная биопсия пораженного лимфатического узла. При изолированном поражении лимфатических узлов средостения или брюшной полости показаны медиастиномия или лапаротомия.
4. Полный развернутый анализ крови и биохимические пробы.
5. Рентгенография грудной клетки является обязательной для всех больных.
6. Ультразвуковое исследование печени, селезенки, забрюшинных и внутрибрюшинных лимфатических узлов, а также периферических лимфатических узлов, поражение которых при пальпации вызывает сомнения.
7. Радиоизотопная диагностика (для исключения поражения костей).
8. Трепанбиопсия (для исключения поражения костного мозга).
9. Фиброскопия верхних дыхательных путей (для исключения поражения кольца Вальдейера).
10. Компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография (для уточнения объема поражения и выявления субклинических очагов).
11. Определение функционального состояния жизненно важных органов, в первую очередь легких и сердца, являющихся объектами повреждающего воздействия как химиотерапии (адриамицин, блеомицин), так и лучевого лечения.

Схемы I линии химиотерапии лимфомы Ходжкина.

Схема	Дозы препаратов и режим их введения
ABVD	доксорубицин 25 мг/м ² в/в в 1 и 14 дни, блеомицин 10 мг/м ² в/в в 1 и 14 дни винбластин 6 мг/м ² в/в в 1 и 14 дни, дакарбазин 375 мг/м ² в/в в 1 и 14 дни Перерыв между курсами 14 дней
MOPP	мустанген 6 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни, винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни прокарбазин 100 мг/м ² в/в в 1-14 дни, преднизолон 40 мг/м ² внутрь в 1-14 дни Перерыв между курсами 14 дней
MVPP	мустанген 6 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни, винбластин 6 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни прокарбазин 100 мг/м ² в/в в 1-14 дни, преднизолон 40 мг/м ² внутрь в 1-14 дни Перерыв между курсами 14 дней
CVPP	циклофосфан 650 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни, винбластин 6 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни прокарбазин 100 мг/м ² в/в в 1-14 дни, преднизолон 40 мг/м ² внутрь в 1-14 дни Перерыв между курсами 14 дней
COPP	циклофосфан 650 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни, винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни прокарбазин 100 мг/м ² в/в в 1-14 дни, преднизолон 40 мг/м ² внутрь в 1-14 дни Перерыв между курсами 14 дней
ChVPP (LVPP)	хлорамбуцил 6 мг/м ² внутрь с 1 по 14 дни, винбластин 6 мг/м ² в/в в 1 и 8 дни прокарбазин 100 мг/м ² в/в в 1-14 дни, преднизолон 40 мг/м ² внутрь в 1-14 дни Перерыв между курсами 21-28 дней
MOPP/ABV	мустанген 6 мг/м ² в/в в 1 день, винкристин 1,4 мг/м ² в/в в 1 день, Прокарбазин 100 мг/м ² внутрь в 1-7 дни, преднизолон 40 мг/м ² внутрь в 1-14 дни доксорубицин 35 мг/м ² в/в в 8 день, блеомицин 10 мг/м ² в/в в 8 день винбластин 6 мг/м ² в/в в 8 день Перерыв между курсами 14 дней

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ БЛАГОПРИЯТНОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ

Сокращенная программа лечения:

1. 4 курса полихимиотерапии по схеме ABVD
 2. облучение исходных зон поражения.
- Лучевая терапия должна быть начата на 14 день (крайний срок 21 день) после последнего введения химиопрепаратов.
 - Облучение проводится в режиме ежедневного облучения 5 раз в неделю РОД 1,8 – 2 Гр. до не более СОД – 36 Гр.
 - При исходно больших конгломератах (более 6 см) лимфатических узлов СОД может быть доведена до 40 Гр.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ

Программа лечения:

1. 6 курсов полихимиотерапии по схеме ABVD
 2. облучение исходных зон поражения.
- Лучевая терапия должна быть начата на 14 день (крайний срок 21 день) после последнего введения химиопрепаратов.
 - Облучение проводится в режиме ежедневного облучения 5 раз в неделю РОД 1,8 – 2 Гр. до не более СОД 36 Гр.
 - При исходно больших конгломератах (более 6 см) лимфатических узлов СОД может быть доведена до 40 Гр.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ


Программа лечения:

1. 8 курсов полихимиотерапии по схеме ВЕАСОРР
2. После завершения 8 курсов ВЕАСОРР (в случае уменьшения опухолевой массы более чем на 50%) проводится лучевая терапия в дозе 30 – 36 Гр. на остаточные лимфатические узлы и /или зоны исходно больших опухолевых масс), при отсутствии эффекта продолжение химиотерапии по одной из схем II линии



Неходжкинские лимфомы

*Лимфомы составляют 7—8%
от числа всех опухолевых
заболеваний у детей и наиболее
часто диагностируется в
возрасте 5—9 лет.*



*У мальчиков лимфомы
диагностируются в 2—3 раза
чаще чем у девочек.*

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НХЛ У ДЕТЕЙ

- Некоторые генетические заболевания (синдром Wiskott -Aldrich, атаксия-телангиэктазия, синдром Bloom и др.), характеризующиеся нарушениями иммунной системы.
- Радиационное поражение (дети пережившие атомную бомбардировку или инциденты на атомных реакторах имеют повышенный риск возникновения некоторых типов злокачественных опухолей – лейкоз, рак щитовидной железы, НХЛ)
- Ранее проведенная химиолучевая терапия по поводу злокачественной опухоли.
- Трансплантация (дети с пересаженными органами с целью профилактики отторжения получавшие препараты, угнетающие иммунную систему).
- СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), вызванный вирусом иммунодефицита человека (HIV).
- Хроническая малярия.
- Вирус Эпштейн-Барра.

Опухоли низкой степени злокачественности характеризуются медленным прогрессированием, длительной выживаемостью (годы), умеренной чувствительностью. В эту группу включены следующие варианты НХЛ (в соответствии с REAL классификацией):

В–КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ:

- ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ НХЛ (I, II СТЕПЕНИ)
- ДИФФУЗНАЯ ЛИМФОЦИТАРНАЯ НХЛ
- НХЛ МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ:
 - А. МАЛТ– ЭКСТРАНОДАЛЬНАЯ
 - Б. МОНОЦИТОИДНАЯ – НОДАЛЬНАЯ
 - В. НХЛ СЕЛЕЗЕНКИ

T–КЛЕТОЧНЫЕ НХЛ:

- ГРИБОВИДНЫЙ МИКОЗ/СИНДРОМ СЕЗАРИ

Высокоагрессивные лимфомы быстро прогрессируют, выживаемость составляет лишь месяцы.

К ним относятся относятся:

В–КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ:

- ДИФФУЗНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ НХЛ
- НХЛ БЕРКИТТА И БЕРКИТТОПОДОБНЫЕ ОПУХОЛИ

T–КЛЕТОЧНЫЕ НХЛ:

- ЛИМФОБЛАСТНАЯ ЛЕЙКЕМИЯ/ЛИМФОМА
- ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ T–КЛЕТОЧНЫЕ НХЛ
- АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ НХЛ
- АНГИОИММУНОБЛАСТНАЯ НХЛ.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ЗАНИМАЮТ ТАКИЕ ОПУХОЛИ, КАК:

- ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ ЛИМФОМЫ
- ЛИМФОМЫ ЗОНЫ МАНТИИ.

*Наиболее часто у детей
встречаются следующие типы НХЛ :*

1. Лимфобластная лимфома
2. Мелкоклеточная лимфома с нерасщепленным ядром
3. Крупноклеточная лимфома

*Все типы НХЛ у детей относятся к
опухолям высокой степени
злокачественности, что указывает
на очень быстрый и диффузный рост*

Факторы неблагоприятного прогноза:

- возраст старше 60 лет,
- повышение уровня ЛДГ (2–хкратное и более),
- общее состояние больного, соответствующее 2–4 степени (ECOG), III–IV стадия болезни,
- наличие более одного экстранодального очага поражения, вовлечение костного мозга.

4 степени риска раннего прогрессирования болезни:

- НИЗКАЯ – ОТСУТСТВИЕ ИЛИ ПРИСУТСТВИЕ ЛИШЬ ОДНОГО НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРИЗНАКА
- НИЗКАЯ/ПРОМЕЖУТОЧНАЯ – НАЛИЧИЕ 2 ФАКТОРОВ,
- ПРОМЕЖУТОЧНАЯ/ВЫСОКАЯ – НАЛИЧИЕ 3 ФАКТОРОВ
- ВЫСОКАЯ – НАЛИЧИЕ 4 ФАКТОРОВ.

НХЛ начинаются с появления одиночного опухолевого узла и распространяются путем лимфогенного и гематогенного метастазирования.

Первичный опухолевый очаг может локализоваться в лимфатических узлах (нодальное поражение) или в других органах и тканях (экстранодальное поражение).

Первичная экстранодальная НХЛ – это клинический вариант заболевания с исходным локализованным поражением экстранодальных органов и тканей.

***Наиболее часто изолированно
вовлекаются:***

желудочно–кишечный тракт (24,3%),
кольцо Пирогова–Вальдейера (19,4%)
головной мозг (10%)

Редко изолированно вовлекаются:

молочная железа (2,0%)
легкие, плевра (1,1%) .

ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ РАЗНЫХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ПРИ НХЛ:

медиастинальных лимфоузлов – 15–25%

легких – 3–6%

селезенки – 30–40%

печени – 15–50%

костей – 5–15%

желудочно–кишечного тракта – 10–24%

костного мозга – 30–40%.

Лимфобластная лимфома составляет 30% от числа всех НХЛ.

При этом данный тип опухоли наиболее часто выявляется в подростковом возрасте и в 2 раза чаще поражает мальчиков. Большинство этих лимфом развивается из Т-клеток вилочковой железы, расположенной за грудиной. Затруднение дыхания нередко является первым признаком заболевания.

Реже лимфобластная лимфома развивается из миндалин, лимфатических узлов шеи и других локализаций. Опухоль может быстро распространиться в костный мозг, лимфатические узлы, на оболочки головного мозга, плевру.

Клетки лимфобластной лимфомы аналогичны клеткам при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ). При наличии более 25% опухолевых клеток в костном мозге диагноз лимфомы изменяется на лейкоз и больные получают соответствующее лечение.

Мелкоклеточная лимфома с нерасщепленным ядром составляет около 40% от всех НХЛ.

Опухоль чаще всего диагностируется у мальчиков в возрасте 5-10 лет. Эта лимфома подразделяется на тип Беркитта и неБеркитта, однако лечение при этом одинаковое.

Данный тип лимфомы развивается из В-лимфоцитов и отличается быстрым ростом. Опухоль чаще всего возникает в области челюсти и брюшной полости, реже - в лимфатических узлах шеи или миндалинах.

Крупноклеточная лимфома составляет 30% от числа всех НХЛ у детей. Эти опухоли подразделяются на три подтипа:

1. Диффузная В-крупноклеточная лимфома
2. Медиастинальная (средостенная) В-крупноклеточная лимфома
3. Анапластическая крупноклеточная лимфома

Анапластическая крупноклеточная лимфома обычно развивается из Т-клеток, а остальные два подтипа - из В-клеток.

Крупноклеточные лимфомы могут возникать в лимфоидной ткани шеи, средостения, глотки и живота.

Поражение костного мозга и головного мозга встречается редко.

Рост опухоли несколько более медленный по сравнению с другими лимфомами.

Основные принципы лечения НХЛ у детей:

1. Интенсивная химиотерапия
2. Различные программы лечения
(в зависимости от результатов иммунологического исследования (Т-клеточная, В-клеточная лимфома)).
3. При всех морфологических и иммунологических вариантах обязательная профилактика поражения ЦНС.
4. При проведении интенсивной программной химиотерапии у детей лучевая терапия не показана.