

Кафедра онкології з курсами радіаційної медицини та реаніматології

Злоякісні лімфоми:
лімфогранульоматоз,
неходжкінські лімфоми.

Викладач: Рішко М.Ф.

Лекція для студентів V-VI курсів

Визначення

- ▶ Злоякісні лімфоми – це лімфопроліферативні захворювання, які походять з елементів лімфатичного вузла і екстранодальної лімфоїдної тканини.

Сучасні уявлення про патогенез злоякісних лімфом:

- ▶ пригнічення клітинного імунітету;
- ▶ порушення функції Т і В –лімфоцитів;
- ▶ хромосомні порушення.

При злоякісних лімфомах уражаються:

- 1. Лімфатичні вузли;
- 2. Лімфатичні структури:
 - - селезінка;
 - - тимус;
 - - горлове лімфоїдне кільце Пирогова-Вальдеєра;
 - - пейєрові бляшки.
- 3. Нелімфоїдні органи:
 - - печінка, легені, плевра, кістки, кістковий мозок, шлунок, кишківник, грудна залоза, щитовидна залоза, нервова система, шкіра і підшкірна клітковина, нирки.

Особливості розвитку злоякісних лімфом

- ▶ Захворювання починається уніцентрично в одній із лімфатичних структур: лімфатичних вузлах, селезінці, тімусі, кільці Вальдейера-Пирогова та ін. Далі здійснюється, як правило, послідовне метастазування переважно лімфогенним шляхом. В пізніх стадіях при ураженні селезінки, інвазії судин, можливе гематогенне метастазування з наступним розвитком метастазів у печінці, кістках, легенях і т.п.

Міжнародна класифікація злоякісних лімфом (ВООЗ, 1976)

- I – хвороба Ходжкіна (лімфогранульоматоз);
- II – неходжкінські лімфоми ;
 - 1. Лімфосаркома;
 - 2. Ретикулосаркома;
 - 3. Злоякісна лімфома Беркіта (південноамериканська лімфома);
 - 4. Грибовидний мікоз (злоякісна лімфома шкіри);
 - 5. Плазмоцитома;
 - 6. Некласифіковані лімфоми.
- III. Рідкі форми:
 - 1. Еозинофільна гранульома;
 - 2. Мастоцитома.

Визначення

- ▶ **Хвороба Ходжкіна (лімфогранульоматоз, ЛГМ)** – первинне пухлинне захворювання лімфатичної системи із специфічною клінічною картиною та патоморфологічною характеристикою уражених лімфатичних тканин, в яких виявляються насамперед атипові багатоядерні клітини Штернберга – Ріда та одноядерні клітини Ходжкіна

Актуальність проблеми

- ▶ Захворюваність на ЛГМ є неоднаковою у різних країнах світу. До регіонів з високим рівнем захворюваності на ЛГМ відносять ряд африканських країн, США, (штат Нью-Йорк - 13,7 на 100 тис. насел., Гаваї - 10,8 на 100 тис.), у Японії (Нагасаки) 13,9 на 100 тис. населення.
- ▶ У Нігерії гемобластози в структурі злоякісних новоутворень посідають перше місце, складаючи 25% усіх онкологічних захворювань дорослих і дітей.
- ▶ В Україні захворюваність на ЛГМ у 2005 році дорівнювала 2,3 на 100 тис. населення, а на злоякісні лімфоми - 4,0 на 100 тис., а смертність, відповідно, 1,0 та 2,5 на 100 тис.

Епідеміологія ЛГМ

- ▶ Ризик захворювання на хворобу Ходжкіна дещо підвищений у людей після перенесеного інфекційного мононуклеозу, тонзил- та апендектомії, у працівників лісу, трапляються сімейні випадки.
- ▶ Частіше хворіють високоосвічені категорії населення.
- ▶ У США понад 90% хворих на ЛГМ - люди білої раси.

Етіологічні фактори ЛГМ

- ▶ Причина хвороби Ходжкіна залишається невідомою.
- ▶ Розглядається гіпотеза щодо вірусної етіології (вірус Епштейн - Барра);
- ▶ На сьогодні переважає пухлинна теорія походження хвороби Ходжкіна.

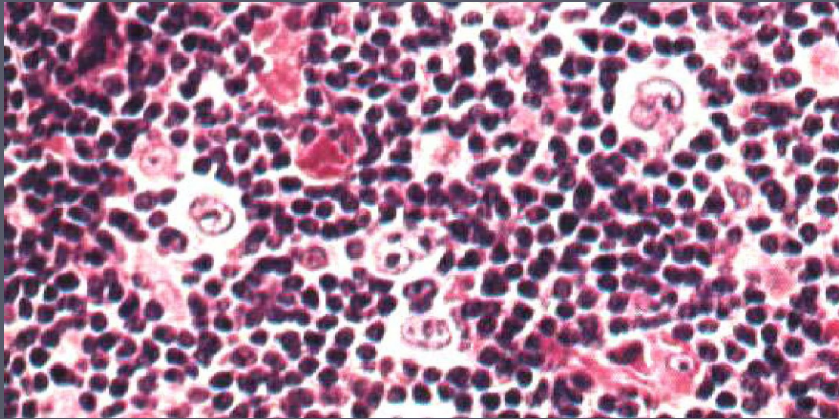
Вікові аспекти ЛГМ:

- ▶ ЛГМ може виникнути в будь-якому віці, класичний розподіл за віком має два піки цього захворювання: **один у віці 20-30 років, другий - у віці після 45 років.**
 - ▶ **Розподіл за статтю майже однаковий,**
 - ▶ У дітей теж спостерігається бімодальна вікова крива:
 - перший пік – 4-6 років;
 - другий пік – 10-12 років.
- ЛГМ у дітей складає в середньому 10-15% всіх хворих на ЛГМ і займає друге місце після лейкозів.

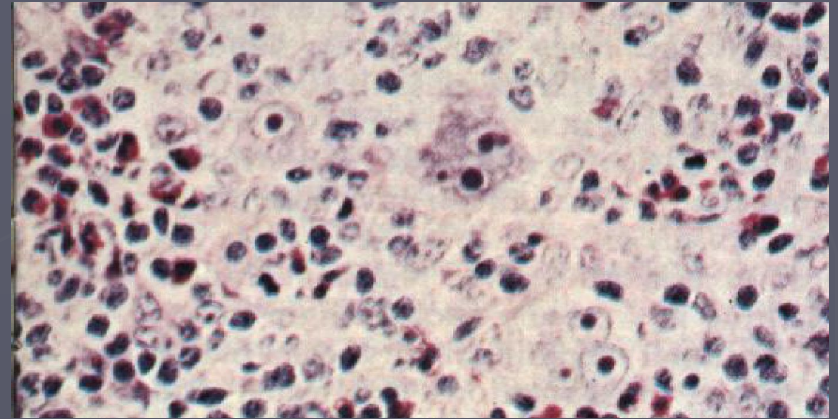
Гістологічні варіанти ЛГМ (Згідно Міжнародної класифікації пухлин (ВООЗ, 1976))

- ▶ 1. Лімфогістіоцитарний або лимфоїдної переваги;
- ▶ 2. Нодулярний склероз;
- ▶ 3. Змішано-клітинний;
- ▶ 4. Лімфоїдне виснаження або ретикулярний варіант або дифузний склероз .
- ▶ Гістологічні варіанти ЛГМ не є стабільними. З прогресуванням захворювання відбувається еволюціонування від лімфогістіоцитарного варіанту до лимфоїдного виснаження .

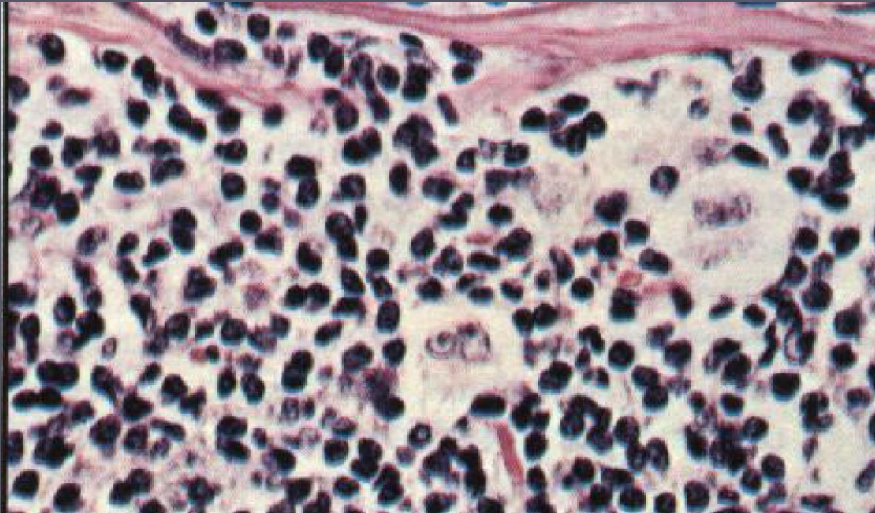
Гістологічні варіанти ЛГМ:



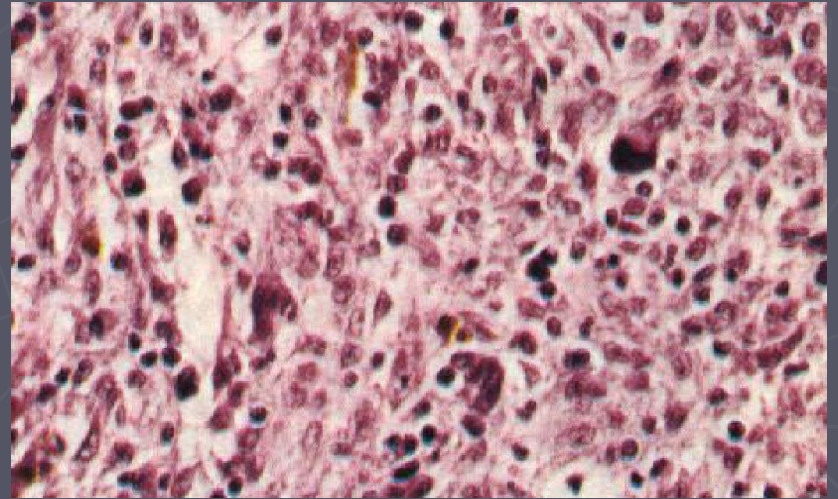
ЛГМ, лімфогістіоцитарний варіант -
перебіг сприятливий



ЛГМ, нодулярний склероз -
перебіг сприятливий

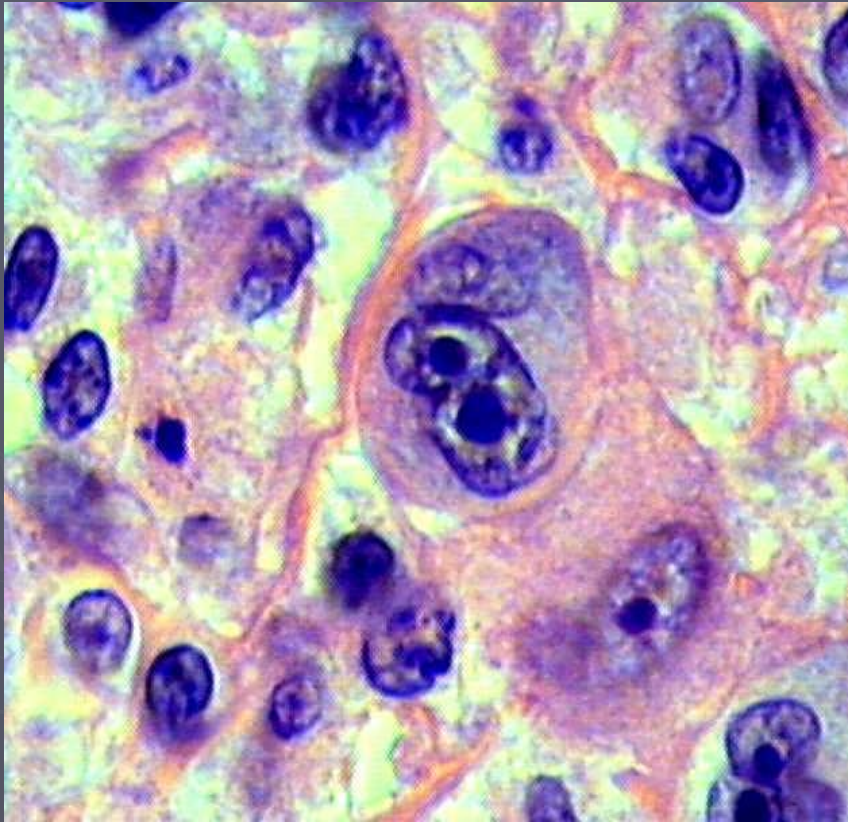


ЛГМ, змішано-клітинний варіант -
перебіг несприятливий



ЛГМ, лімфоїдне виснаження -
перебіг несприятливий

Клітини Березовського-Штенберга-Ріда



Постадійна класифікація ЛГМ, прийнята в Ann-Arbor (1971)

Стадія	Ознаки
I	Ураження однієї лімфатичної зони (I) або локалізоване ураження одного нелімфоїдного органу або тканини (Ie)
II	Ураження двох і більше ділянок лімфовузлів по один бік діафрагми (II) або локалізоване ураження одного екстралімфатичного органу або тканини і їх регіонарних лімфовузлів (и) з або без ураження інших лімфатичних ділянок по той же бік діафрагми (IIe). <i>Примітка: кількість уражених лімфатичних ділянок може позначатися таким чином (II 3).</i>
III	Ураження лімфовузлів по обидва боки діафрагми (III), яке може поєднуватись із локалізованим ураженням одного екстралімфатичного органу або тканини (IIIe), або з ураженням селезінки (III _s) або ураженням того і іншого (IIIe +s).
IV	Дифузне або дисеміноване (багатофокусно) ураження одного або декількох нелімфоїдних органів із поєднаним ураженням лімфовузлів або без нього.

Особливості постадійної Анн - Арбонської класифікації

- ▶ Кожна стадія розподіляється на підстадії А та Б в залежності від відсутності (А) або наявності (Б) загальних симптомів інтоксикації.

Інтоксикаційні Б - симптоми:

- ▶ 1. Невмотивована втрата ваги більш ніж на 10% за останні 6 місяців до звернення до лікаря.
- ▶ 2. Невмотивоване підвищення температури понад 38,0 С протягом 3-х діб.
- ▶ 3. Профузна нічна пітливість.

Генералізований свербіж шкіри.

Постадійна класифікація КОТСВОЛД (патологічна система стадіювання (pS))

Стадія	Ознаки
I	Втягування однієї ділянки лімфовузлів або однієї лімфоїдної структури (наприклад, селезінки, тімусу, вальдеєрового кільця)
II	Втягування двох або більше ділянок лімфовузлів по один бік діафрагми; середостіння -одна ділянка ураження, латерально обмежена ЛВ воріт легенів, кількість анатомічних ділянок повинна бути указана цифрою (наприклад, II3)
III	Втягування лімфовузлів або лімфоїдних структур по обидва боки від діафрагми III1; з ураженням воріт печінки і селезінки, ціліакальних лімфовузлів або без нього III2; з ураженням парааортальних, клубових або мезентеріальних лімфовузлів.
IV	Втягування екстранодальних ділянок (крім зазначених у пункті E).

Форми перебігу ЛГМ:

- ▶ Гостра;
- ▶ Підгостра;
- ▶ Хронічна.
- ▶ **Гостра форма** характеризується швидким початком, високою температурою, адинамією, проливними потами, ураженням внутрішніх органів - печінки, легень та ін.
- ▶ **Для підгострої форми** характерні нестримне прогресування процесу, анемія, виснаження. Уточнити первинну локалізацію при цих формах ЛГМ неможливо.
- ▶ **Хронічний перебіг** хвороби спостерігається у 92% випадків.

Клінічні прояви ЛГМ

Клінічні критерії	ЛГМ
Лімфовузли	Часто проявляється збільшенням шийних лімфовузлів (75-80%) випадків. Лімфовузли можуть залишатися ізольованими або зливатися з сусідніми.
Симптоми загальної інтоксикації	Є: загальна слабкість, хвильоподібна лихоманка, обмежене або генералізоване свербіння шкіри, профузна нічна пітливість, швидка втрата ваги. Свербіж шкіри у дітей майже не зустрічається.

Клінічні прояви ЛГМ

<p>1. Ураження шкіри</p>	<p>Вторинне, зустрічається у 10% хворих. Найбільш часто - це окремі вузлики або інфільтрати темно-червоного кольору, оточені пігментованою шкірою, розташовуються на тулубі, кінцівках; можуть перетворюватися у виразки.</p>
<p>2. Ураження кісток</p>	<p>Вторинне, виникає при генералізації процесу. Проявляється стійкими болями внаслідок проростання або стиснення пухлинними вогнищами. При стисненні твердої мозкової оболонки спинного мозку можливі паралічі та парези ніг з мимовільним сечовипусканням, порушенням дефекації.</p>
<p>3. Ураження середостіння</p>	<p>Первинний прояв і спочатку протікає безсимптомно, збільшені лімфовузли випадково знаходять на рентгенограмах. Далі розвивається синдром компресії органів середостіння, в том числі сава-синдром, ураження зворотного гортанного та діафрагмального нервів, перикардит, ексудативний плеврит.</p>

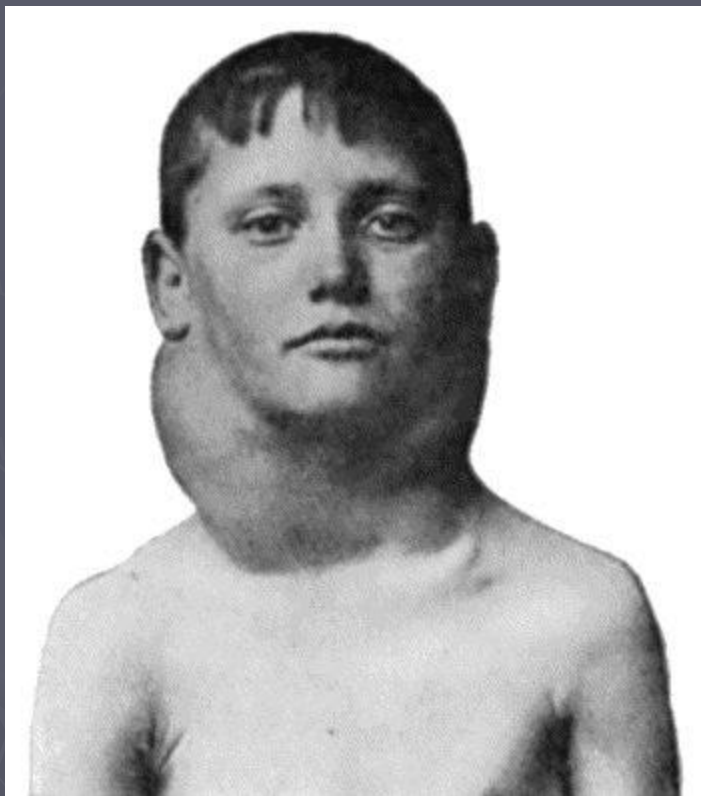
Клінічні прояви ЛГМ

4. Ураження легень	Проявляється задишкою, кашлем, кровохарканням, симптомами інтоксикації та ін.
5. Ураження травного тракту	Проявляється здуттям живота, болями, проносами, симптомами виразкової хвороби, гастриту або раку шлунково-кишкового тракту (болі, диспепсичні прояви).
6. Ураження заочеревних лімфовузлів	Проявляється болями, а при стисненні кишечника - симптомами кишкової непрохідності.
7. Ураження селезінки	Проявляється спленомегалією і характеризується болями у лівому підребер'ї, особливо у положенні на лівому боці.
8. Ураження печінки	Проявляється збільшенням та порушенням рівня лужної фосфатази у сироватці крові. У 10 - 15% хворих при цьому може з'явитися жовтяниця.



Збільшення шийних
лімфовузлів у хворого на
ЛГМ

Клінічні прояви ЛГМ



Негативні прогностичні чинники для перебігу хвороби Ходжкіна:

- ▶ стадія захворювання III – IV ;
- ▶ наявність інтоксикаційних В - симптомів;
- ▶ конгломерати лімфатичних вузлів понад 5 см в діаметрі;
- ▶ розширення тіні середостіння на рентгенограмі більше ніж на 1/3 діаметра грудної клітки в її найширшій місці;
- ▶ масивне ураження селезінки;
- ▶ наявність екстранодальних вогнищ ураження;
- ▶ ураження лімфатичних вузлів 3 або більше зон;
- ▶ підвищення ШОЕ > 50 мм / год;
- ▶ вік понад 40 років.

А також додатково для III – IV стадій:

- чоловіча стать;
- гіпоальбумінемія < 40 г/л;
- рівень гемоглобіну < 105 г/л;
- лейкоцитоз $> 15 * 10^9 / л$;
- лімфопенія $< 600 / мкл$ або $< 8 \%$;
- рівень лактатдегідрогенази $> N$.

Діагностика ЛГМ і НГЛ

Алгоритм діагностики ЛГМ і НГЛ

Імунофенотипування,
реаранжування генів
імуноглобулінів
та Т-клітинних рецепторів CD 15,
25,
30, 71.

Фізикальний огляд усіх доступних пальпації
лімфовузлів

Біопсія лімфатичних вузлів,
трепанобіопсія кісткового мозку

Рентгенографія органів грудної клітки і кісток
позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) або
КТ, МРТ, ОЧП, ОГК та тазу.

УЗД органів черевної порожнини, тазу та
лімфатичних вузлів

Радіоізотопне
дослідження з галієм, технецієм.

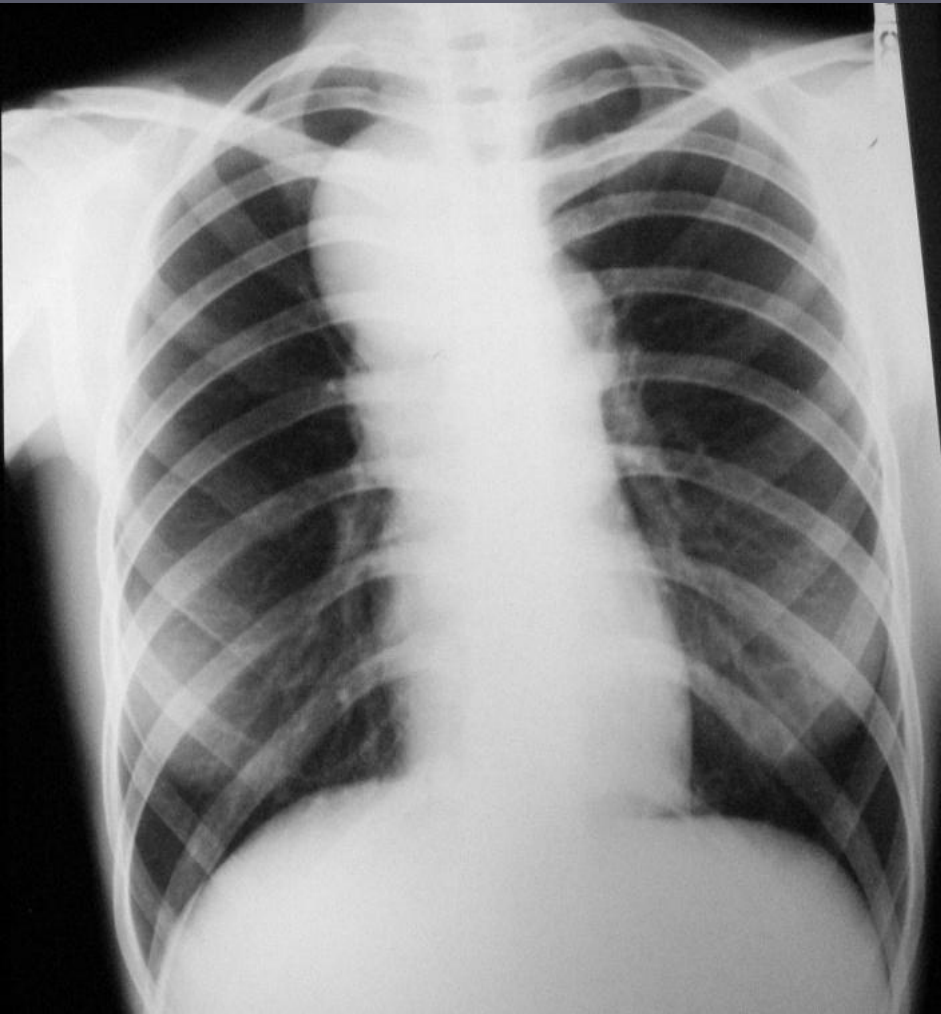
Лапароскопія та діагностична лапаротомія

Консультація ЛОР

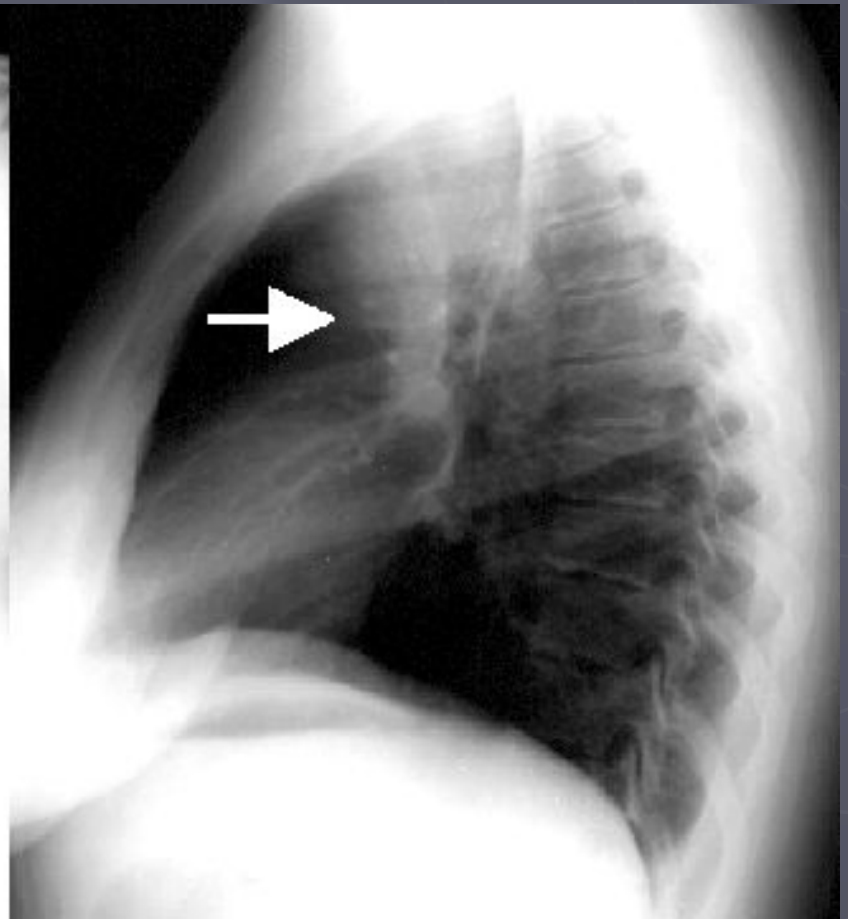
Діагностика ЛГМ

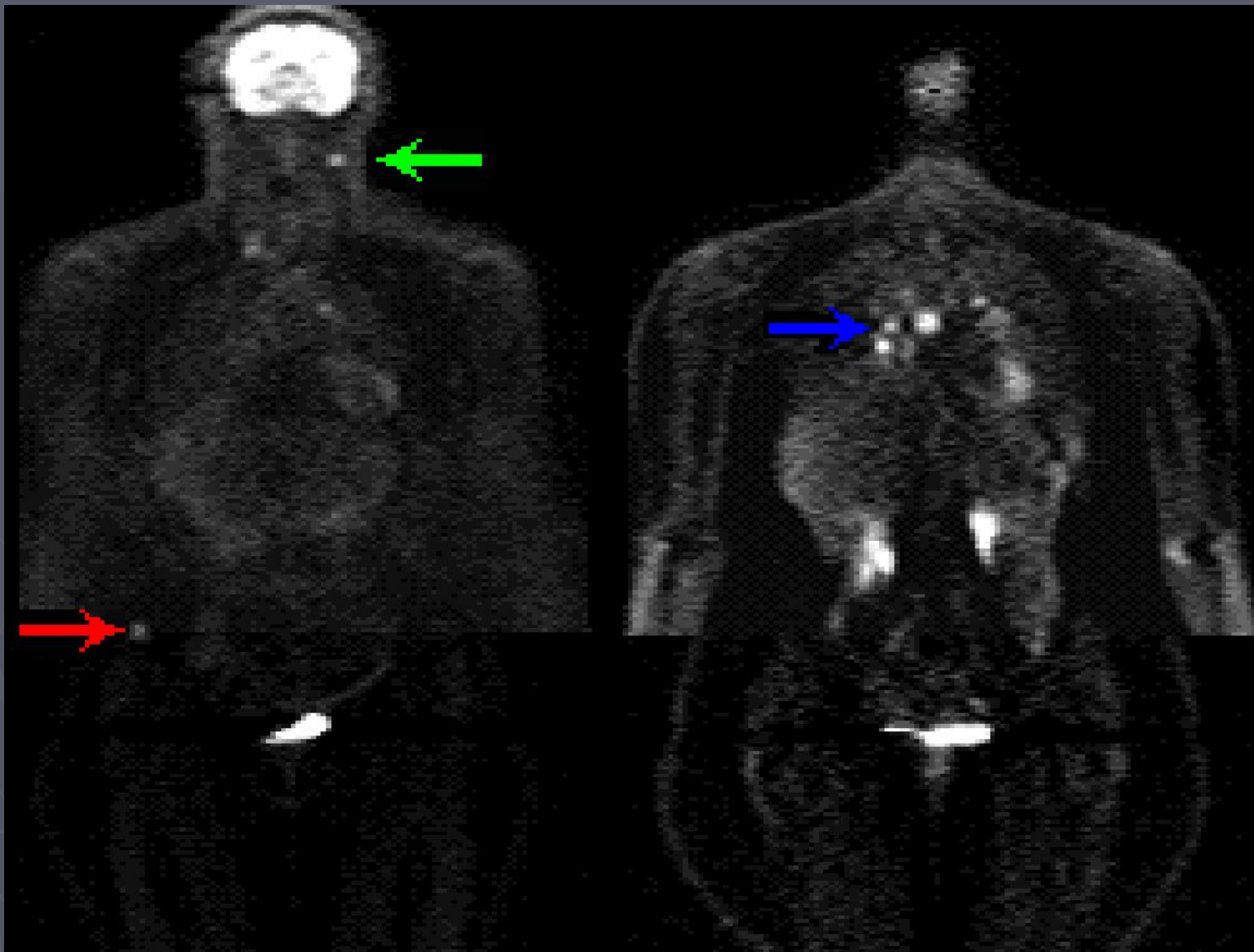
- ▶ Кінцевий діагноз встановлюється виключно на основі гістологічного дослідження уражених тканин, але не виключена діагностична цінність цитологічного дослідження пунктатів і мазків-відбитків лімфатичних вузлів.

Ураження лімфовузлів середостіння при ЛГМ на Rtg ОГК



Ураження лімфовузлів середостіння при ЛГМ на Rtg ОГК





На позитронно-емісійних томограмах визначається гіперметаболізм у вузлах середостіння (блакитна стрілка), а також у лівому потиличному (зелена стрілка) та пахвинному вузлах (червона стрілка).

Ураження печінки при ЛГМ



Лабораторна діагностика ЛГМ

Лабораторні ознаки активності ЛГМ:

- 1) нейтрофільний лейкоцитоз;
- 2) прискорення ШОЕ;
- 3) абсолютна лімфопенія;
- 4) еозинофілія, моноцитоз;
- 5) анемія;
- 6) високий рівень лужної фосфатази та ЛДГ .

Диференціальна діагностика ЛГМ

- ▶ З специфічними лімфаденітами при таких інфекційних захворюваннях, як інфекційний мононуклеоз, бруцельоз, токсоплазмоз, туберкульоз;
- ▶ з саркоїдозом;
- ▶ з реактивною гіперплазією лімфоїдної тканини різної етіології - бактеріальної та вірусної.

Методи лікування злоякісних лімфом:

- 1. Променева терапія;
- 2. Хіміотерапія;
- 3. Таргетна терапія;
- 4. Кортикостероїди.

Історичні аспекти лікування хвороби Ходжкіна:

1. 60-ті роки ХХ століття (Henry Kaplan) запровадження мантійного опромінення – 50% 10-річне виживання.

2. 70-ті роки ХХ століття – запроваджена комбінована хіміотерапія – 90% 10-річне виживання - схеми :

MOPP (мустарген, онковін, прокарбазин, преднізолон);

СOPP (циклофосфамід, онковін, прокарбазин, преднізолон);

ABVD (адриабластин, вінбластин, блеоцин, дакарбазин)

3. 90-ті роки ХХ століття – 98% 10-річне виживання - схема:

BEACOPP (блеоцин, етопозид, адриабластин, циклофосфамід, онковін, прокарбазин, преднізолон).

Алгоритм лікування хвороби Ходжкіна:

I – II А стадія (група низького ризику):

- 2-4 курси поліхіміотерапії за схемами ABVD з подальшою променевою терапією уражених ділянок;
- Променева терапія мантийними полями.

I – II Б (з високим ризиком) та III А стадії:

- 6 курсів ABVD або COPP –ABV (MOPP- ABV) або альтернувальні 3 курси COPP (MOPP) та 3 курси ABVD з подальшою променевою терапією уражених ділянок.

III Б – IV стадії:

- 6 курсів ABVD або COPP –ABV (MOPP- ABV) або альтернувальні 3 курси COPP (MOPP) та 3 курси ABVD; питання про проведення променевої терапії вирішується індивідуально;
- програми BEACOPP – II або Stanford –V; питання про проведення променевої терапії вирішується індивідуально.

Визначення

- ▶ **Неходжкінські лімфоми (лімфосаркоми, НХЛ)** – це злоякісні пухлини лімфоїдної тканини, що об'єднують низку лімфопроліферативних захворювань різного ступеня злоякісності та характеру перебігу.

Епідеміологія та етіологія НХЛ

- ▶ Окремі види неходжкінських лімфом є поширеними у відповідних регіонах земної кулі: зокрема, лімфома Беркітта – в країнах Центральної та Західної Африки, слизовоасоційовані лімфоми – в країнах Середземномор'я та ін. У виникненні лімфом певну роль відіграють несприятливі фактори зовнішнього середовища (пестициди, іонізуюча радіація і т.д.), вірусні чинники (вірус Епштейн-Барра, і т.п). В Україні зростання захворюваності на НХЛ може пов'язуватися з радіонуклідним забрудненням унаслідок аварії на ЧАЕС.

Робоче Формулювання (РФ) (Working Formulation) класифікації НГЛ

У РФ всі НГЛ розділені три великі категорії:

- ▶ низького ступеня злоякісності (середня тривалість життя вимірюється роками);
- ▶ проміжного ступеня злоякісності (середня тривалість життя вимірюється місяцями);
- ▶ високого ступеня злоякісності (середня тривалість життя вимірюється тижнями) .

Клініцисти вважають, що принципово існують **дві категорії НГЛ:**

лімфоми з тривалим перебігом, (лімфоми низького і проміжного ступеня злоякісності) - індолентні;

лімфоми з агресивним перебігом, (лімфоми високого ступеня злоякісності).

Європейсько-американська класифікація лімфом (REAL- класифікація)

- індолентна дисемінована лімфома – лейкемія;
- індолентні екстранодальні лімфоми;
- індолентні нодулярні лімфоми (тривалість життя вимірюється роками);
- агресивні - (тривалість життя без лікування - місяці);
- високоагресивні (гострі) - (тривалість життя без лікування - тижні).

Гістологічні варіанти НХЛ:

- ▶ а) лімфоцитарна
- ▶ б) лімфоплазмоцитарна
- ▶ в) пролімфоцитарна
- ▶ г) лімфобластна
- ▶ д) імунобластна
- ▶ е) лімфосаркома Беркітта

Високозлоякісними, несприятливими за клінікою і прогнозом, вважаються три останніх типи НХЛ.

Постадійна класифікація НГЛ, прийнята в Ann- Arbor (1971)

Стадія	Ознаки
I	Ураження однієї лімфатичної зони (I) або локалізоване ураження одного нелімфоїдного органу або тканини (Ie)
II	Ураження двох і більше вузлових або локалізованих ділянок екстранодальних уражень, але без несприятливих прогностичних ознак.
III	ідентична II стадії, але з приєднанням несприятливих прогностичних ознак: загальний стан менше 70 балів (згідно з індексом Карновського); наявність інтоксикаційних B-симптомів; великі розміри уражень (особливо гастроінтестинальних); більше 10 см у діаметрі; високий рівень сироваткової ЛДГ більше 500 Од/л; три чи більше екстранодальних ділянок ураження.
IV	Дифузне або дисеміноване (багатофокусно) ураження одного або декількох нелімфоїдних органів із поєднаним ураженням лімфовузлів або без нього.

Клінічні прояви НХЛ, методи
діагностики та алгоритми
лікування аналогічні з хворобою
Ходжкіна.

Міжнародний прогностичний індекс (IPI) для неходжкінських лімфом

Прогностичний фактор виживання			Міжнародний прогностичний індекс	
Критерій	0 балів	1 бал	Категорія	Кількість балів
Вік	< 60 років	> 60 років		
ЛДГ	$N, < N$	$> N$	Низький	0; 1
Загальний стан (за ECOG)	0; 1	2; 3; 4	Низький проміжний	2
Стадія за Ann-Arbor	I / II	III / IV	Високий проміжний	3
Екстранодальні вогнища	1; < 1	> 1	Високий	4; 5

Алгоритм лікування неходжкінських лімфом:

- **I-II стадії з низьким ІРІ (0-2 бали):**
- Променева терапія +/- хірургічне лікування;
- або монокіміотерапія хлорамбуцилом +/- променева терапія.
- **I-II стадії з високим ІРІ (3-5 балів):**
- поліхіміотерапія за схемами COP, CAP, CID, CHOP (3-4 курси) + променева терапія.
- **III-IV стадії:**
- 6 курсів поліхіміотерапії за схемами COP, CAP, CID, CHOP;
- або до 6 курсів флударабіну фосфату або кладрибіну (аналоги нуклеозидів);
- або 6-8 курсів поліхіміотерапії зі включенням аналогів нуклеозидів (флударабіну фосфат + циклофосфамід + дексаметазон; флударабіну фосфат + ідарубіцин + дексаметазон; флударабіну фосфат + мітоксантрон + дексаметазон) +/- ритуксимаб.

Дякуємо за увагу!