

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ



Лимфома - это злокачественное заболевание опухолевой природы, которое поражает **лимфатическую систему**. Эта система представляет собой сеть сосудов и лимфатических желез, с помощью которой по организму циркулирует и очищается лимфа, а так же перемещаются белые кровяные клетки-лимфоциты. Основное назначение **лимфатической системы** - защита организма от инфекций.



НХЛ —системные злокачественные опухоли иммунной системы из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности и степени дифференцировки, что определяет разнообразие и особенности вариантов этих опухолей.

НХЛ представляет собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани характеризующуюся первичным нодальным и/или экстранодальным поражением.



Неходжкинские лимфомы (НХЛ) у детей составляют 7—8 % от числа всех опухолевых заболеваний и наиболее часто диагностируются в возрасте 5—9 лет; мальчики болеют в 2—3 раза чаще девочек.



Классификация

В-клеточные:

- 1) лейкоз/лимфома из В-клеток предшественников – лимфобластные;
- 2) лимфомы из зрелых В-клеток:
 - лимфома/лейкоз Беркитта;
 - диффузные В-крупноклеточные лимфомы;
 - первичная В-клеточная медиастинальная.
- 3) Фолликулярная лимфома педиатрическая



Т-клеточные:

- 1) лейкоз/лимфома из Т-клеток предшественников – лимфобластные;
- 2) Лимфомы из зрелых Т-клеток – периферические Т-клеточные НХЛ
 - анпластическая крупноклеточная лимфома;
 - периферическая Т-клеточная лимфома;
 - другие редкие лимфомы



Этиология

- 1) Вирусный канцерогенез (Вирус Эпштейн – Барр, Вирус герпеса, ВИЧ, человеческий лимфотропный вирус типа 1)
- 2) Бактериальный канцерогенез (*Helicobacter pylori* – MALT-лимфома, *Chlamidia psitaci* – лимфома орбиты);
- 3) Приобретенный иммунодефицит, вызванный применением различных препаратов у больных по поводу пересадки органов, повышается риск развития заболевания;
- 4) Аутоиммунные заболевания (Синдром Шегнера, Тиреоидит Хашимото);
- 5) Экзогенные канцерогены;
- 6) Радиация повышает риск развития заболевания.



НХЛ у детей отличается высокой злокачественностью, что определяется состоянием их иммунной системы.

- Стимуляция различными агентами иммунной системы в период детства вызывает пролиферацию лимфоцитов и быстрое нарастание всей массы лимфоидной ткани, а это может служить почвой для онкогенных мутаций и появлению неконтролируемой пролиферации лимфоцитов.**



Отличия от лимфомы Ходжкина

- 1) Опухолевый процесс первично затрагивает не только В-лимфоциты, но и Т- и их предшественников;
- 2) Экстранодальное поражение – первичный очаг может локализоваться в любом органе, где есть лимфоидные элементы.



Особенности у детей

- первично генерализованные злокачественные опухоли с диффузной гистологической структурой и высоким пролиферативным потенциалом;
- чувствительность к цитостатической химиотерапии;
- экстранодальные локализации;
- вовлечение в процесс ЦНС и костного мозга;
- хирургические вмешательства ограничены биопсией;
- успешное использование иммунотерапии;
- оправдана риск-адаптированная ПХТ



Клиника

Целесообразно выделить следующих основных локализаций НХЛ:

- брюшная полость с первичным поражением кишечника или лимфатических узлов (30—40 %);
- лимфатические узлы средостения и поражение вилочковой железы (20—30 %);
- периферические лимфатические узлы (12—20 %);
- глоточное (вальдейерово) кольцо (12 %);
- прочие локализации (мягкие ткани, кожа, печень, почки, яичко, молочные железы и т. д.).



Анамнез недлителен, от нескольких дней до 1 максимально 2-х месяцев.

- **Симптомы биологической активности** (беспричинная лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость) переменны. Клинические проявления обусловлены локализацией и массой опухоли. Более 50% НХЛ (преимущественно из зрелых В-клеток) у детей изначально локализуются в брюшной полости: илеоцекальная область, аппендикс, восходящая кишка, мезентериальные и другие группы внутрибрюшных лимфоузлов.



Характерным инициальным симитомокомплексом является клиника острого живота: боли, тошнота и рвота, симптомы кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации кишки. Однако первым проявлением может быть просто увеличение живота при общем удовлетворительном состоянии ребенка.



В-НХЛ являются самой частой опухолью брюшной полости у детей старше 5 лет и ведущей причиной кишечной непроходимости у школьников. При физикальном осмотре у больного иногда бывает трудно пропальпировать опухоль и, как правило, выявляется значительная гепатоспленомегалия, асцит.



Локализация опухоли в средостении и тимусе (20-25% НХЛ детского возраста) наиболее часто присуща Т-ЛБЛ.

Проявляется нарушениями дыхания, приводит к развитию симптомов сдавления органов, локализующихся в средостении: навязчивый кашель без признаков воспаления, затруднение дыхания и глотания, иногда потеря голоса.



10-15% НХЛ у детей локализуются и **лимфоидных образованиях** Вальдейерова кольца, головы и шеи, с вовлечением слюнных желез, отеком нижней челюсти, односторонним увеличением глоточной миндалины с соответствующей симптоматикой, включая парезы черепно-мозговых нервов как первой презентации болезни.



Лимфома с поражением только **периферических лимфатических узлов** у детей бывает нечасто (10-12% случаев). Пораженные лимфоузлы имеют различную степень увеличения и плотность, ненапряженные, на ранних стадиях неспаянные с окружающими тканями, расположены асимметрично, чаще выше уровня диафрагмы или по обе ее стороны, с тенденцией к образованию конгломератов. В отличие от лимфаденита, лимфоузлы при НХЛ безболезненны, не имеют местной кожной гиперемии, не инволюционируют после курса антибактериальной терапии.



Поражение **центральной нервной системы (ЦНС)** может быть при любом описанном выше симптомокомплексе, проявляется головной болью, не связанной с приемом пищи рвотой, обусловленными сдавлением опухолью, болевыми симптомами, нарушениями зрения и слуха, парезами и параличами, особенно при внутричерепной и эпидуральной локализации опухоли.



Пути метастазирования:

- лимфогенный: периферические, забрюшинные, внутрибрюшинные лимфоузлы, лимфоузлы средостения, селезенка
- гематогенный: печень, кости, легкие



Диагностика

- **Первичный** осмотр больного с оценкой жалоб, клинического статуса и анамнеза - характер, время появления и развитие симптомов; инфекционный и семейный анамнез - острые и хронические инфекции. первичные ИДС, опухоли и генетические заболевания.
- **Физикальные данные:** лихорадка, болевой синдром и симптомы интоксикации, геморрагический синдром; размеры и характеристика всех групп лимфоузлов, костные боли и суставной синдром, нарушения дыхания, гепатоспленомегалия, состояние яичек, неврологический статус, при выявлении пальпируемой опухоли - её локализация и характеристики.



Лабораторная диагностика

- Общий клинический анализ крови с подсчетом формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с оценкой функции печени, почек;
- коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген);
- анализ мочи;
- определение маркеров вирусных инфекций;
- реакция Вассермана.
- группа крови и резус-фактор.



Инструментальные методы исследования

- ЭКГ, ЭХО-кардиография;
- рентгенография органов грудной клетки;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и таза, периферических лимфоузлов;
- компьютерная рентгеновская томография (КТ) - органов грудной клетки и брюшной полости и малого таза;
- по показаниям - МРТ головного/спинного мозга, скенирование костей с технецием 99, МРТ костей.



Специальные методы исследования

- цитологический и гистологический анализ с описанием структуры и клеточного состава;
- иммуногистохимический анализ и иммунофенотипирование;

По результатам обследования определяют стадию НХЛ.



Стадирование по классификации St.Jude

I стадия

Одиночный лимфоузел или экстранодальная опухоль без локального распространения; исключаются медиастинальная, абдоминальная, эпидуральная локализации.

II стадия

- одна экстранодальная опухоль с поражением региональных лимфоузлов;
- две и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы;
- две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы (исключаются медиастинальные и эпидуральные опухоли);



III стадия

Опухолевые образования по обе стороны диафрагмы, внутригрудная, параспинальная и эпидуральная локализации опухоли, обширная нерезектабельная внутрибрюшная опухоль.

IV стадия

Любая локализация первичной опухоли с наличием поражения ЦНС, костного мозга и/или мультифокального поражения скелета.



Лечение

Больной, получающий лечение по поводу НХЛ, должен быть помещен в индивидуальную палату. Необходимо обеспечить соблюдение санитарно-гигиенического режима, включая ежедневную дезинфекцию места пребывания больного дезрастворами, использовать бактерицидные лампы, при агранулоцитозе - ежедневную смену постельного и нательного белья; ежедневное мытье под душем или обтирание, обработка мацераций и повреждений; соблюдение личной гигиены родителями и посетителями, обработка рук персонала при входе в палату (бокс).



Дозы, сроки и длительность введения химиопрепаратов должны соответствовать условиям используемого терапевтического протокола: замена препаратов, пропуски введения, изменение дозы, длительности или очередности введения препаратов допускаются в исключительных случаях только при наличии серьезных причин.



При поступлении больного в стационар:

- поставить и использовать периферический катетер;
- организовать срочный контроль биохимических показателей для своевременного выявления метаболических нарушений;
- определить необходимость и начать инфузионную и антибактериальную терапию (с учетом данных анамнеза, жалоб и имеющихся симптомов);
- организовать мероприятия по адекватной профилактике инфекций;
- обеспечить трансфузионную поддержку;
- купировать жизнеугрожающие симптомы и синдромы;
- обеспечить центральный венозный доступ одновременно с диагностическими процедурами под общей анестезией.



Общие принципы специфической терапии

Основой эффективной терапии НХЛ у детей и подростков является полихимиотерапия (ПХТ), режимы и интенсивность которой определяются вариантом и стадией лимфомы - риск-адаптированная тактика;

- при всех вариантах НХЛ больным данной возрастной группы обязательна профилактика нейрорлейкоза;
- не используется локальная (на место поражения) лучевая терапия за редким исключением (например, для уменьшения массы опухоли при синдроме сдавления).
- обязательное выполнение комплекса адекватной сопроводительной и заместительной терапии.



Прогноз

Определяется тремя основными составляющими:

- Стадией заболевания, т.е. распространенностью опухолевого процесса, при В-клеточных лимфомах еще и массой опухоли и объемом и качеством операции при хирургическом вмешательстве.
- Ответом на индукционную терапию.
- Адекватностью лечения, включая: соблюдение сроков и дозового режима ПХТ; качеством поддерживающей терапии.



Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз)



Лимфома Ходжкина - это
злокачественная опухоль лимфоидной
ткани с клональной пролиферацией В-
клеток зародышевых центров
лимфоузлов.



Эпидемиология

ЛХ занимает по частоте встречаемости пятое место среди ЗН у детей, и составляет 5-7% в структуре онкозаболеваний. Для детей характерно 2 пика заболеваемости: в 5-7 и 13-15 лет.

Мальчики болеют несколько чаще девочек.



Этиологические факторы

- **Главным идентифицированным фактором риска** лимфомы Ходжкина является инфицирование вирусом **Эпштейна-Барр** (вирус герпеса человека 4-го типа). Вирус способен реплицироваться, в том числе в В-лимфоцитах и в отличие от других вирусов герпеса он не вызывает гибели клеток, а напротив, активирует их пролиферацию.
- **Ко-факторы:**
 - Иммунодефицит, в том числе *врожденный, лекарственный* (на фоне приема ГКС в частности, в трансплантологии), *приобретенный* (ВИЧ-инфекция)
- **Отягощенная наследственность**



Морфологическим субстратом ЛХ являются гигантские клетки Березовского-Штернберга-Рид, образующиеся в результате моноклиональной пролиферации зрелых В-лимфоцитов

Это крупные клетки, достигающие 20-25 микрон в диаметре, имеющие два и более ядер. **Их выявление является** **непременным условием диагноза ЛХ.**



Гистологическая классификация ЛХ

1) Нодулярное лимфоидное преобладание (НЛП)

составляет 4-5% от ЛХ. Ткань лимфоузла полностью или частично замещена инфильтратом нодулярного строения, часто сочетающегося с зонами диффузного роста.

2) Вариант с нодулярным склерозом

наиболее частый вариант ЛХ в развитых странах (60-80%) имеет два характерных признака:

- своеобразное расположение волокон коллагена, делящих узел на участки округлой формы (нодули)
- наличие, наряду с типичными клетками, "лакунарных клеток"



3) Смешанно-клеточный вариант

встречается в 15-30% случаев ЛХ, в России этот вариант составляет до 75% случаев ЛХ у детей.

Клетки БШР и клетки Ходжкина многочисленны. Рисунок лимфоузла стерт. Много эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов. Участки клеточной пролиферации чередуются с разрастаниями соединительной ткани, могут встречаться очаги некроза.



4) Лимфоцитарное истощение

самый редкий вариант ЛХ (менее 1%). Включает в себя два подтипа: диффузный склероз и ретикулярный тип.

- **Диффузный склероз** характеризуется наличием грубых разрастаний, беспорядочно расположенных тяжей соединительной ткани, среди которых располагаются небольшие скопления клеток, главным образом - клетки Ходжкина, БШР, фибробласты.
- **Ретикулярный вариант** характеризуется обилием клеток БШР. Кроме того может определяться различное количество гистиоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток. Коллагеновый фиброз не возникает, некроз распространен, рисунок узла стерт.



Клиника

1) Синдром лимфаденопатии

Наиболее часто заболевание начинается с увеличения шейных, надключичных лимфоузлов, лимфоузлов средостения. Реже поражаются аксилярные, паховые, внутрибрюшинные, забрюшинные лимфоузлы.



2) Синдром интоксикации

3 симптома, которые определяют прогноз и тяжесть заболевания:

- лихорадка выше 38С волнообразного характера, некупирующиеся приемом антипиретиков, литических смесей
- необъяснимая потеря веса более 10% в течение 6 мес.
- ночные поты



3) Кожный зуд

Патогенетически кожный зуд возникает из-за морфологических особенностей строения лимфогранулемы.

Выраженность кожного зуда различна: от умеренного в областях измененных лимфоузлов до распространенного дерматита с расчесами по всему телу.



4) Синдромы, связанные с генерализацией опухолевого процесса

Гепатоспленомегалия. Поражение печени клинически может не проявляться или манифестировать болевым синдромом. Симптомы гиперспленизма не развиваются даже при выраженной спленомегалии.



5) При поражении костного мозга - **синдром панцитопении**

(слабость, бледность кожных покровов, головокружение, склонность к гипотонии, вторичные бактериальные и вирусные инфекции, повышенная кровоточивость тканей), боли в костях. Наиболее часто поражаются плоские кости (позвонки, грудина, кости таза, ребра).



6) Синдром малых признаков

- изменение поведения**
- плохой аппетит**
- немотивированная слабость**
- сонливость**
- быстрая утомляемость**
- рассеянность ребенка и др.**



Пути метастазирования:

- лимфогенный: периферические, забрюшинные, внутрибрюшинные лимфоузлы, лимфоузлы средостения, селезенка
- гематогенный: печень, кости, легкие



Диагностика

1) Анамнез: является важной частью диагностической процедуры.

Основные вопросы -

- общее состояние ребенка - наличие потери массы тела более чем на 10% за последние 3-6 мес, субфебрилитет, недомогание, слабость, ночные обильные поты, кожный зуд, слабость, анорексия.
- навязчивый непродуктивный кашель, синдром верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ.
- наличие болей в животе, увеличение объема живота.
- наличие болей в костях, спине, патологические переломы.
- сроки и темпы увеличения лимфоузлов.

Основным симптомом является лимфаденопатия, увеличение лимфоузлов происходит постепенно, ассиметрично.



- 2) **Общий осмотр больного** по органам и системам с оценкой общего состояния больного
- 3) **Пальпация всех периферических лимфоузлов**
- 4) **Клинический анализ крови:** умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения, увеличение СОЭ встречается практически у всех больных. Могут быть умеренная эозинофилия и тромбоцитоз, что не имеет прямого диагностического значения.
- 5) **Биохимический анализ крови:** мочевины, креатинин, общий белок, общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, глюкоза, электролиты, гамма-глобулин и альфа-2-глобулин.
- 6) **Определение группы крови и резус-фактора.**
- 7) **Коагулограмма, иммуноглобулины А, С, М.**
- 8) **Вирусологическое исследование:** определение антител к вирусу герпеса, вирусу Эпштейна-Барр, цитомегаловирусной инфекции, ВИЧ, токсоплазмозу, гепатиту А, В, С (НСУ-РСИ).
- 9) **Реакция Вассермана**



10) **Ультразвуковое исследование** периферических лимфоузлов и органов брюшной полости дает информацию о наличии увеличенных лимфоузлов, инфильтратов в паренхиматозных органах.

Лимфоузлы диаметром менее 1 см считаются непораженными, лимфоузлы диаметром 1-2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, лимфоузлы диаметром более 2 см считаются пораженными.



11) Рентгенография грудной клетки проводится в двух проекциях - прямой и боковой.

12) Трепанобиопсия подвздошной кости из 1-2-х точек, под общей анестезией.

13) Тонкоигольная пункция с цитологическим исследованием и биопсия наиболее удобно расположенного периферического лимфоузла с дальнейшим морфологическим, иммуногистохимическим, цитогенетическим исследованием.



14) Компьютерная томография с контрастным усилением
грудной клетки, брюшной полости, полости малого таза.

15) Магнитно-резонансная томография

16) Методы радиоизотопной диагностики

17) Позитронно-эмиссионная томография

18) Диагностические полостные операции

19) Функциональные исследования:

-ЭКГ, ЭХО-КГ.

-ЭЭГ (необязательно).



Стадирование

- 1 стадия** - опухоль находится в лимфатических узлах одной области (I) или в одном органе за пределами лимфатических узлов.
- 2 стадия** - поражение лимфатических узлов в двух и более областях по одну сторону диафрагмы (вверху, внизу) или органа и лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы.
- 3 стадия** - поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы , сопровождающееся или нет поражением органа или поражение селезёнки, или всё вместе.
- стадия III (1)- опухолевый процесс локализован в верхней части брюшной полости.
- стадия III (2)- поражение лимфатических узлов, расположенных в полости таза и вдоль аорты.
- 4 стадия** - заболевание распространяется помимо лимфатических узлов на внутренние органы: печень, почки, кишечник, костный мозг и др. с их диффузным поражением



Дифференциальная диагностика

ЛХ следует дифференцировать с неходжкинскими лимфомами, вторичными лимфаденитами воспалительной природы, острой респираторной вирусной инфекцией, ВИЧ-инфекцией и др.



Лечение

Общими условиями лечения пациента с ЛХ являются:

- 1) Проведение полихимиотерапии в соответствии со стадией и группой риска в специализированном стационаре с соблюдением принципов сопроводительной терапии:**
 - обеспечение адекватного венозного доступа;
 - обеспечение адекватной трансфузионной поддержки эритроцитарной и тромбоцитарной массой;
 - обеспечение колониестимулирующими факторами (Г-КСФ).
 - адекватная антибактериальная терапия в случаях нейтропенической лихорадки;
 - соблюдение профилактических гигиенических мер.
- 2) Проведение лучевой терапии в специализированных радиологических центрах.**



Рецидивы заболевания возникают в 40% случаев.

- **Прогноз заболевания - благоприятный.**
- При применении интенсивных режимов химиотерапии у больных III-IV стадиями заболеваниями выживаемость составляет 90-95%.



**Спасибо за
внимание!!!!**







Заголовок слайда

- Текст слайда







