

# Определение

- Злокачественные лимфомы - это новообразования лимфоидной ткани, которые могут первично возникать в центральных органах иммуногенеза, лимфатических узлах или экстранодально.

- В основе гемобластозов лежат соматические мутации на уровне полипотентных или унипотентных клеток под влиянием мутагенов.
- Гемобластоз может первично поражать либо костный мозг, либо внекостномозговую лимфоидную ткань.
- Лейкоз – поражение костного мозга
- Лимфомы – поражение внекостномозговой лимфоидной ткани

# Лимфопозэ

- **В-лимфоциты** –  
регуляция гуморального иммунитета
- **Т-лимфоциты** –  
регуляция клеточного иммунитета
- **НК-клетки** –  
регуляция спонтанной клеточной  
цитотоксичности

- Из **фолликулов** развиваются нодулярные лимфомы, лимфома Беркитта.
- Из **паракортикальной** зоны развиваются Т-клеточные лимфомы.
- Из **медуллярного** вещества развиваются хр.лимфолейкозы, парапротеинемические злокачественные лимфомы.
- Из **синусов** развиваются гистиоцитомы.

# Общие признаки лимфом

1. Уровень поражения (мутации) – унипотентная клетка-предшественник В- или Т-лимфоцитов, либо полипотентная клетка-предшественник лимфопоэза.
1. Первичный опухолевый рост вне костного мозга.
2. Отсутствие на начальных этапах изменений в периферической крови.
3. Возможность поражения костного мозга в виде нодулярной пролиферации и с выходом в кровь клеток, составляющий морфологический субстрат опухоли (лейкемизация).
4. Преобладание в клинической картине синдрома тканевой пролиферации, нередко с развитием локальной симптоматики (компрессия, язвенные поражения и др.).

# Виды лимфом

- Лимфогранулематоз
- Неходжкинские лимфомы

# История вопроса

- 1832 - T.Hodgkin - первое описание 7 случаев
- 1890 - С.Я.Березовский - дал полную хар-ку заболевания, описал типичные клетки
- 1898 - K.Sternberg - подробное описание клеток, хар-ка заболевания
- 1902 - D.Reed - описание типичных клеток
- 1856 - S .Wilks – “Hodgkin’s disease”
- 1904 - “Лимфогранулематоз”
- 1998 - “Hodgkin’s lymphoma”

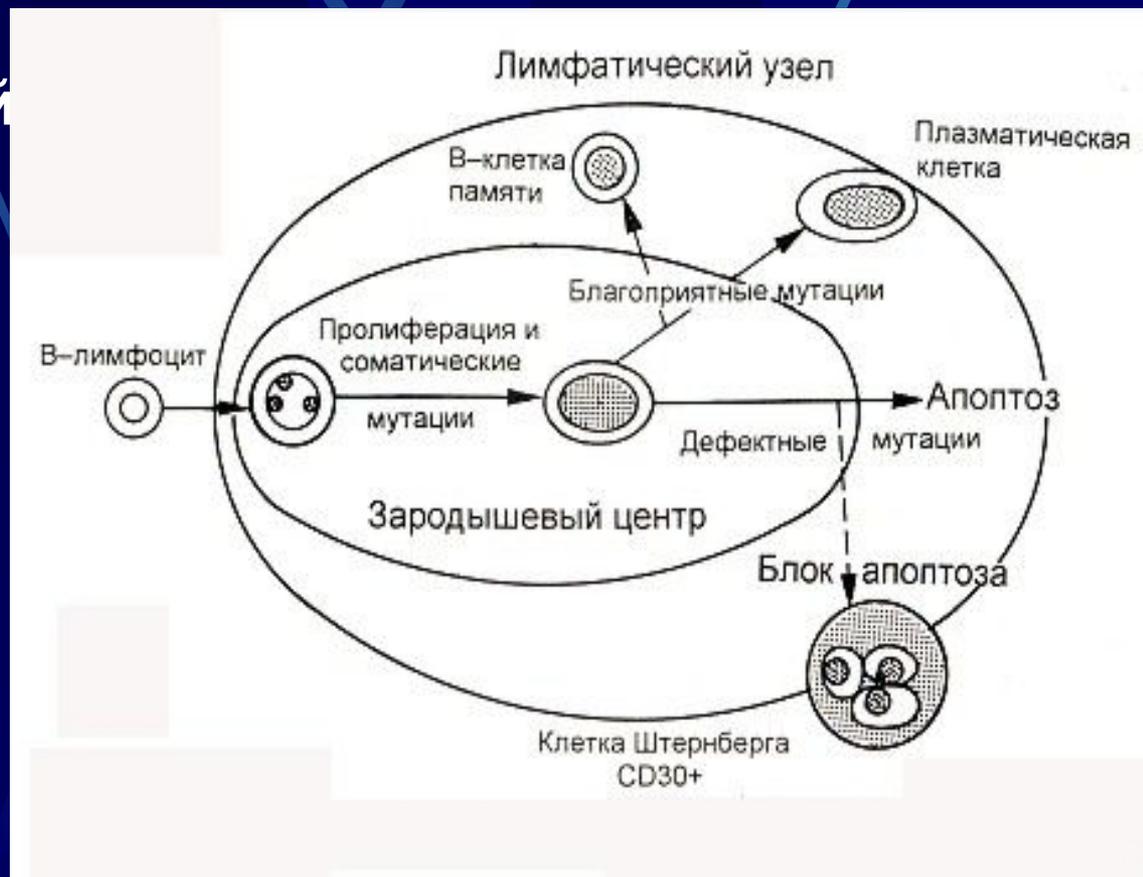
# Заболеваемость ЛГМ

- 1 пик - 15-36 лет (максимум 20-25 лет)
- 2 пик - после 55 лет

**Дети - 10% от всех заболевших**

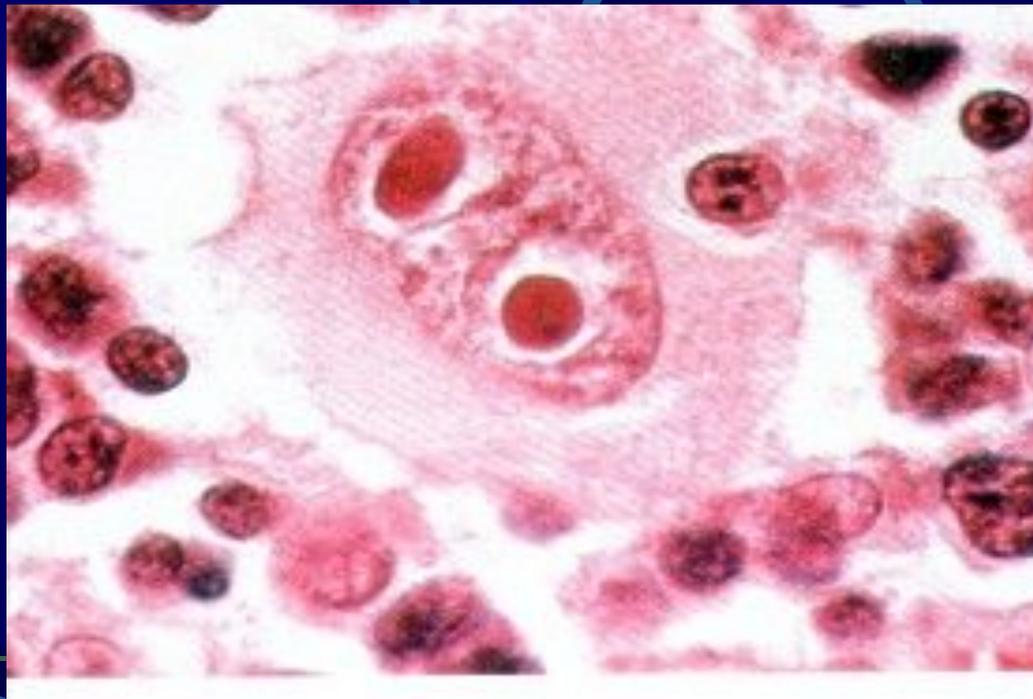
# Патогенетическая модель развития ЛГМ

- В основе опухолевой трансформации лежит **блок апоптоза**
- При блоке апоптоза цитокиновые рецепторы **CD 30** остаются неиспользованными и сохраняются на клеточной мембране



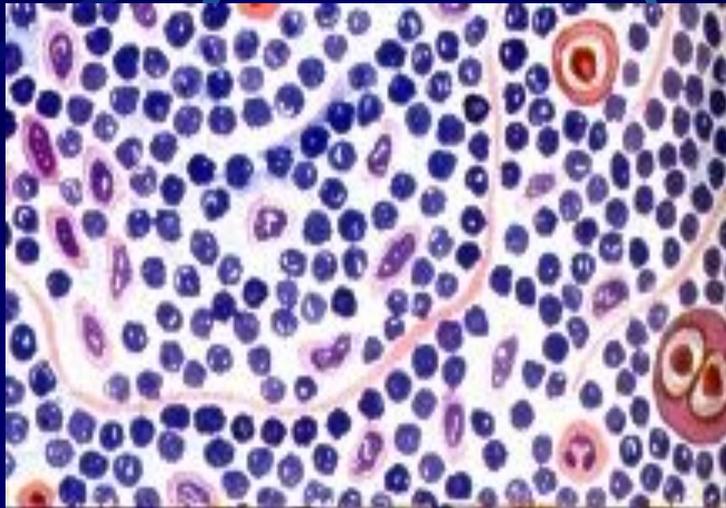
# Морфологический маркер ЛГМ

Диагностическая клетка  
Березовского-Рид-Штернберга



# Гистологические варианты ЛГМ

R.J.Lukes, J.J.Butler, E.D.Hicks, 1966



- Лимфоидное преобладание  
7-10 %
- Склеронодулярный  
30-45%
- Смешанно-клеточный  
30-45%
- Лимфоидное истощение  
(ретикулярный,  
диффузный фиброз)  
7-10%

У молодых, чаще женщин –  
нодулярный склероз

У старших – смешанно-клеточный  
вариант

У пожилых – лимфоидное  
истощение

# Клиника ЛГМ

- Поражение лимфатических узлов
- Поражение других лимфоидных органов
- Органное поражение
- Общие симптомы

# Поражение лимфатических узлов

- Частота поражения периферических лимфоузлов **90%**
- Шейно-надключичные –70%
- Подмышечные 3%
- Медиастинальные 15%
- Паховые 4%
- Забрюшинные

# Органное поражение при ЛГМ

- Селезенка - 25%
- Легкие - 20-30%
- Печень - 10-12%
- Кости – 14-20%
- Костный мозг – 10-12%
- Кожа – обычно паранеоплазии
- ЦНС - редко
- ЖКТ – 3%
- Щитовидная и молочные железы 1-3%
- Вилочковая железа- 3%

# Общие симптомы при ЛГМ

46%

1. Лихорадка
2. Проливные ночные поты
3. Похудание
4. **Кожный зуд**

# Клиническая классификация ЛГМ (Анн-Арбор, 1971)

<b>1 стадия</b>	Поражение 1 группы лимфоузлов (1) или 1 экстралимфатического органа (1E)
<b>2 стадия</b>	Поражение 2 и > групп лимфоузлов по 1 сторону от диафрагмы. Локальное поражение экстралимфатического органа ±поражение л\у по ту же сторону диафрагмы
<b>3 стадия</b>	Поражение лимфоузлов по обе стороны от диафрагмы ±поражение селезенки±поражение одного экстралимфатического органа.
<b>4 стадия</b>	Диффузное или диссеминированное поражение экстралимфатических органов. Поражение экстралимфатического органа±поражение нерегионарных л\у

# Клиническая классификация

- **А** – отсутствие общих симптомов
- **Б** – наличие одного или нескольких общих симптомов:

**Похудание** более 10% за 6 месяцев

**Температура** выше 38°

Профузные **ночные поты**

# Частота встречаемости стадий ЛГМ

Стадия	Частота	Частота общих СИМПТОМОВ
1	6-10%	<5%
2	30-35%	10-15%
3	50%	>50%
4	10-20%	>80%

# Первичная диагностика ЛГМ

1. Общий и биохимический крови
2. Rg-исследование легких в 2-х проекциях
3. УЗИ брюшной полости
4. Морфологическая верификация диагноза:

**пункционная биопсия**

**эксцизионная биопсия**

# Изменения гемограммы

- **Абсолютный нейтрофилез со сдвигом влево**
- **Умеренная эозинофилия**
- **Лимфоцитопения**
- **Ускоренное СОЭ**

Может быть:

- Лейкоцитоз или лейкопения
- Тромбоцитоз или тромбоцитопения
- Нормохромная анемия

# Показатели биологической активности

- СОЭ > 30 мм\час
- Гаптоглобин >1,5г\л
- Церулоплазмин >400мг\л
- Альфа-2-глобулин >10г\л
- Фибриноген >4г\л
- Щелочная фосфатаза >1,3ммоль\л

Отсутствие изменений или изменение 1 показателя  
– “а” подстадия

Увеличение 2 и более показателей – “б” подстадия

# Уточняющая диагностика

- КТ грудной полости
- КТ брюшной полости
- Стернальная пункция
- Трепан-биопсия подвздошной кости
- Скелетография
- Сцинтиграфия костей с  $^{99}\text{Tc}$
- Сцинтиграфия лимфоузлов с  $^{67}\text{Ga}$
- *Лапаротомия со спленэктомией*
- *Нижняя прямая лимфография*

# Прогностические факторы риска

1. Стадия заболевания (наиболее неблагоприятны Б-варианты)
2. Формы лимфоидного истощения и смешанно-клеточный вариант.
3. Массивность поражения:
  - Размеры периферических л\узлов >10см
  - Увеличение средостения >1\3 диаметра грудной клетки
  - поражение 3 и более зон л\узлов
4. СОЭ >30 мм\ч в Б-подстадии и >50 мм\ч в А-подстадии
5. Экстранодальное поражение
6. Массивное поражение селезенки (наличие 4 и более очагов или диффузное поражение)
7. Возраст старше 60 лет
8. Мужской пол
9. Вовлечение костного мозга

# Лечение ЛГМ:

Комбинированное химиолучевое

**Первый этап** –

полихимиотерапия

**Второй этап** –

лучевая терапия

(СОД 30 - 40 Гр)

**Третий этап** –

полихимиотерапия

# Варианты ПХТ

## 1 линия

- DOPP+ АБ
- MOPP
- COPP+АБ
- ABVD

## 2 линия

- CEP
- IEP

*Лечение проводится 2-х недельными циклами с 2-х недельными перерывами.*

*Всего проводится 3-6 курсов, затем – лучевая терапия.*

## Интенсификация лечения больных с неблагоприятными факторами

- Сокращение интервалов между курсами лечения.
- Непрерывная ПХТ с облучением в сниженных дозах зон массивного исходного поражения и/или остаточных опухолевых масс.
- Применение колониестимулирующих факторов Г-КСФ (G-CSF), ГМ-КСФ (GM-CSF).
- Высокодозная ПХТ под защитой аутотрансплантации костного мозга или стволовых клеток.

# Выживаемость больных при ЛГМ

Полная ремиссия **60-90%**

20-летняя выживаемость у больных  
с полной ремиссией **>60%**

Большинство рецидивов возникает  
на протяжении **3-4 лет**

# Заболеваемость НХЛ

- Средний возраст 60-65 лет
- Заболеваемость в 15-20 лет в 10 раз ниже, чем в 75 лет
- Чаще болеют мужчины

# Этиология НХЛ

## Генетически обусловленный иммунодефицит:

1. Атаксия-телеангиоэктазия
2. С-м Вискотта-Олдрича
3. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром

## Аутоиммунные болезни:

1. Ревматоидный артрит
2. Синдром Фелти
3. Тиреоидит Хасимото

## Приобретенный иммунодефицит:

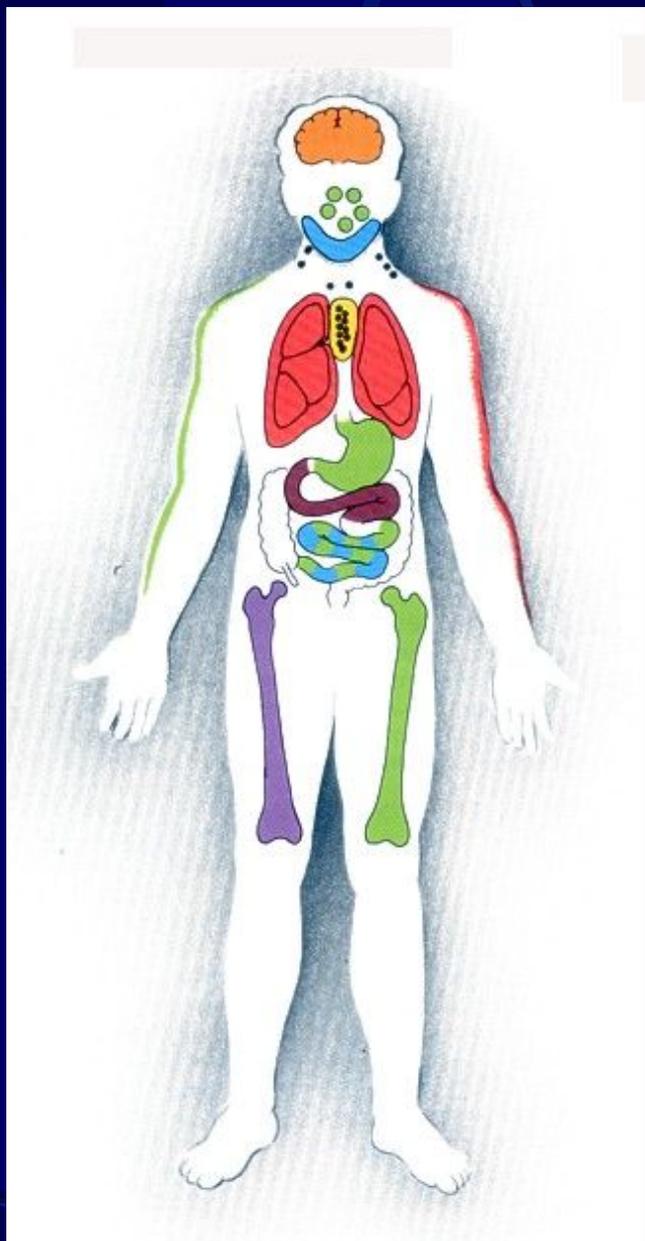
1. ВИЧ-инфекция
2. Иммуносупрессивная терапия

## Вирусные инфекции:

Вирус Эпштейн-Барр (EBV)

# Гистологическая классификация НХЛ (REAL)

<b>Опухоли низкой степени злокачественности</b>	<b>Опухоли средней степени злокачественности</b>	<b>Опухоли высокой степени злокачественности</b>
<p><b>В-клеточные</b> Фолликулярные 1-2 тип Диф. моноцитарная ПХЛ маргинальной зоны MALT-экстранодальная НХЛ селезенки</p> <p><b>Т-клеточные</b> Грибовидный микоз Синдром Сезари</p>	<p>Фолликулярная 3 типа Лимфома зоны мантии</p>	<p><b>В-клеточные</b> Диф. крупноклеточная НХЛ Беркитта</p> <p><b>Т-клеточные</b> Лимфобластная Периферическая Т-клеточная Иммунобластная Анапластическая крупноклеточная</p>



Поражение	Частота, %
Лимфатические узлы	45-50
Периферические	35-38
Медиастинальные	15-25
Легкие	5-6
Плевра	2-3
Селезенка	30-40
Печень	25-50
Кости	5-15
ЖКТ	10-24
Костный мозг	30-40
Носоглотка	3-30
Молочные железы	1-2
Кожа	8-10
ЦНС	1
Интоксикация	10

# Опухоли низкой степени злокачественности 30-40%

- Медленное течение
- Длительная выживаемость (5-летняя >80%, медиана 7-10 лет)
- Умеренная чувствительность к ХТ
- Невозможность излечения при стандартной ХТ
  
- Средний возраст 50-55 лет
- Обычно-генерализованная лимфаденопатия+ спленомегалия
- Поражение костного мозга у 75% больных
- Большая частота 4 стадии

# Опухоли высокой степени злокачественности

- Быстрое прогрессирование
- Выживаемость – месяцы
- Умеренно и высокочувствительны к ХТ
- М.б излечены стандартными схемами ПХТ (у 80% больных)
- Результаты лечения зависят от прогностических факторов
- 5-летняя выживаемость:  
от 14% при лимфомах мантии  
до 78% при анапластических крупноклеточных лимфомах

# MALT-лимфома

- Ассоциирована с инфицированием *Helicobacter pylori*.
- Обычно- локальное экстранодальное поражение
  - желудок – 50%
  - легкие – 12%
  - паращитовидные железы – 6%
  - щитовидная железа – 3%
- У 1\3 больных в момент диагностики – 4 стадия, нередко с поражением костного мозга.
- Благоприятный прогноз:
  - полная ремиссия - 70%
  - 5-летняя выживаемость – 86%
  - 10-летняя выживаемость – 80%

# Фолликулярная лимфома

- Наиболее частый вариант НХЛ с благоприятным прогнозом у взрослых.
- Средний возраст 55 лет
- Длительная генерализованная лимфаденопатия и спленомегалия
- Отсутствие общей симптоматики
- Поражение костного мозга у 75% больных
- Прогрессирование ведет к трансформации опухоли в иммунобластную крупноклеточную или мелкоклеточную с неизвитыми ядрами.
- 5-летняя выживаемость -70%  
10-летняя выживаемость - 15%

# Диффузная В-крупноклеточная лимфома

- Наиболее частый вариант НХЛ высокой степени злокачественности
- Может быть первичной или явиться следствием трансформации зрелоклеточных лимфом.
- У 1\3 – 1 или 2 стадия заболевания  
у 2-3 – диссеминированные формы
- Частое поражение экстралимфатических зон:  
    мягкие ткани  
    молочные железы.
- Крайне неблагоприятный прогноз:  
    медиана выживаемости у нелеченных больных <1 года  
    в 1-2 стадии – излечение у 80%

# Лимфома Беркитта

- Является В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности.
- Связь с инфицированием вирусом Эпштейн-Барра.
- В 80% - в Африке и Новой Гвинее, в 20% спорадическая.
- Имеет очень короткое время удвоения клеток.
- Своеобразие клиники:
  - поражение лицевого скелета и орбиты (при эндемии)
  - нехарактерна лимфаденопатия
  - поражение ЖКТ и забрюшинных л\у (при спорадических случаях)
  - поражение костного мозга у 20%
  - поражение ЦНС в 2\3 случаев (менингиты, поражение зрительного и лицевого нерва у 30%)

# Первичные кожные лимфомы

- Т-клеточные - 82% (грибовидный микоз)  
В-клеточные - 18%
- Медленное развитие (5 лет и более)
- Прогрессирование проявляется лимфаденопатией, чаще периферической, позже абдоминальной и медиастинальной, затем -органное поражение.
- Общая выживаемость- 65-70%

# Диагностика НХЛ

## Диагностика аналогична ЛГМ

### Дополнительно:

- Уровень ЛДГ
- Иммунофенотипирование
- ФГДС
- Колоноскопия
- Люмбальная пункция
- Консультация отоларинголога
- Консультация невропатолога
- Консультация офтальмолога
- КТ головного мозга

# Факторы прогноза

1. Стадия заболевания 3 и 4
2. Гистологическая форма
3. Иммунофенотип опухоли
4. Уровень ЛДГ
5. Поражение костного мозга

# Лечение НХЛ

## 1. Полихимиотерапия

Основной метод. Применяется как самостоятельно, так и в сочетании с другими.

## 2. Хирургический метод

Как самостоятельный метод применяется очень редко, при изолированном поражении ЖКТ

## 3. Лучевая терапия

Высокоэффективна, но дает кратковременный эффект

# Лечение Т-клеточных НХЛ

1. Длительный непрерывный курс лечения (99 недель)
2. Основные препараты – винкристин, АБ, L-аспарагиназа, антиметаболиты.
3. Различия в программе зависят только от стадии заболевания.
4. Поддерживающая терапия в течение 1,5 лет.

# Лечение В-клеточных НХЛ

1. Короткие циклы высокодозной ПХТ в течение 6 месяцев.
2. Основные препараты –метотрексат, циклофосфан, цитозар, вепезид.
3. Схемы ПХТ зависят от массы опухоли, объема операции, уровня ЛДГ.
4. Отсутствие поддерживающей химиотерапии.