

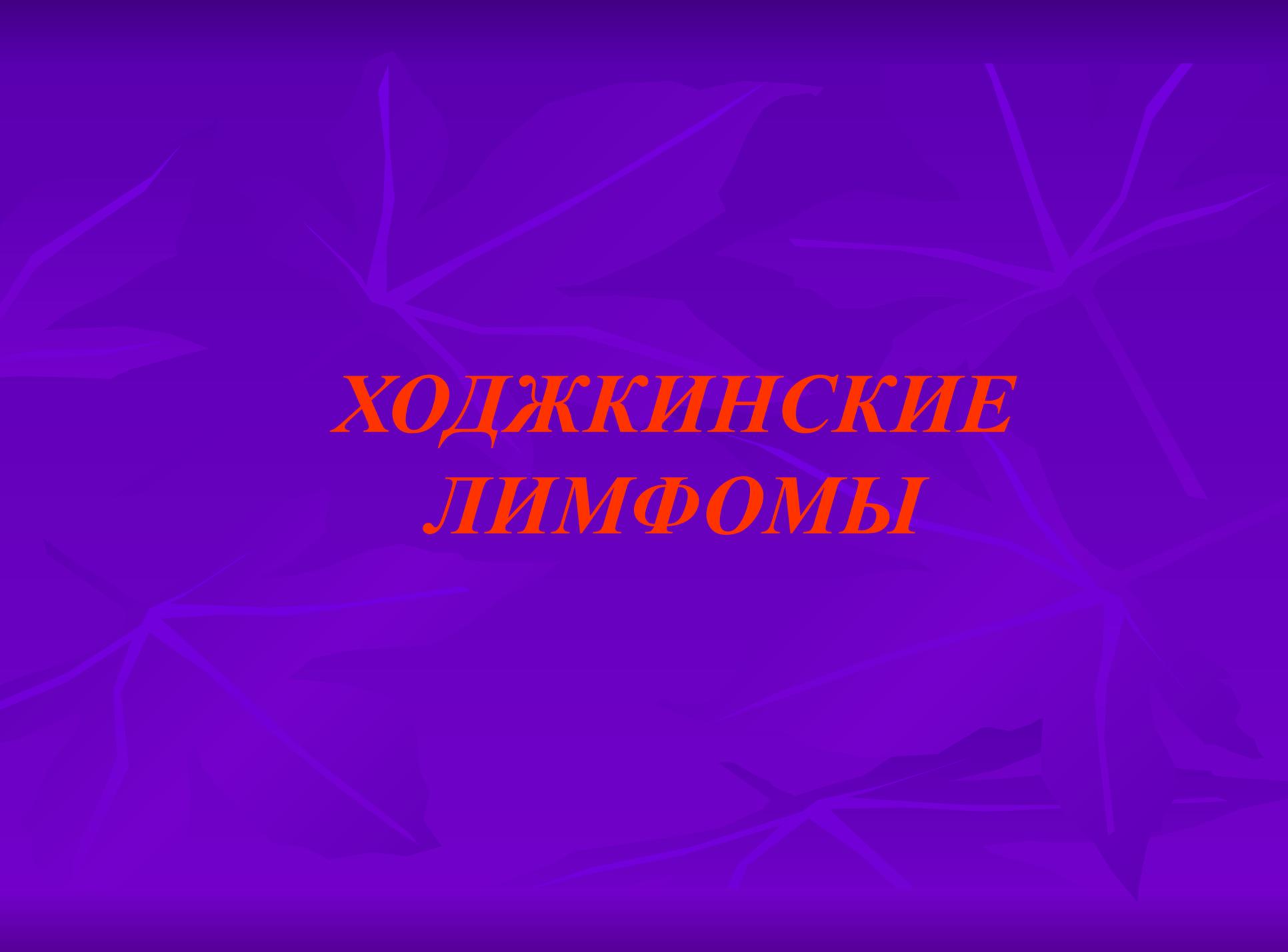
ГОУ ВПО ТюмГМА РосЗдрава

**Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой
терапии.**

Злокачественные лимфомы

Доцент Сабиров А.Х.

Тюмень 2010



***ХОДЖКИНСКИЕ
ЛИМФОМЫ***

Лимфогранулематоз

Лимфогранулематоз или **болезнь Ходжкина** - лимфопролиферативное заболевание, относящиеся к группе злокачественных лимфом, характеризующееся специфической морфологической картиной с образованием клеток **Березовского-Штернберга-Рида**.

Исторические факты:

- Заболевание описана в 1832 году врачом Thomas Hodgkin,
- Свое первое название заболевание получило в 1856 году, когда по предложению S.Wilks оно было проименовано как "болезнь Ходжкина".
- Однако, в 1904 году на VII съезде немецких патологов "болезнь Ходжкина" получила еще одно название лимфогрануломатоз.
- 1890 год С.Я.Березовский описал многоядерные клетки патогномичные для лимфогрануломатоза.
- В 1898 году эти клетки описал K.Sternberg, а в 1902 году D.Reed.
- В 1902 году, появились первые сведения о лучевой терапии лимфогрануломатоза, однако настоящее развитие лучевых методов наступило в 50-х годах 20 века.
- Тогда же появились сообщения вначале моно-, а затем о полихимиотерапии лимфогрануломатоза.

- Заболеваемость ЛГМ составляет от 2,8 на 100 000 населения в США и 2,3 случаев в России. Преобладают среди заболевших - мужчины. В мире заболеваемость среди мужчин от 1,5 до 4,5 на 100 000 населения, а среди женщин от 0,9 до 3,0.
- Для лимфогранулематоза характерны два типа пика заболеваемости: между 15 и 35 годами с максимумом в 20-25 лет и старше 50 лет.

Географические варианты лимфогранулематоза:

- Картина, характерная для стран с низким социальным уровнем. Чаще поражаются дети и люди молодого возраста, варианты течения заболевания более благоприятны, преобладает лимфогистиоцитарный вариант.
- Промежуточный вариант - поражение возраста около 30 лет, преобладает смешанно-клеточный вариант.
- Картина, характерная для экологически развитых стран, преобладают пожилые люди, как правило, морфологически выявляются варианты с лимфоидным истощением.

Основные теории возникновения лимфогранулематоза:

- Вирусная
- Генетическая
- Иммунологическая

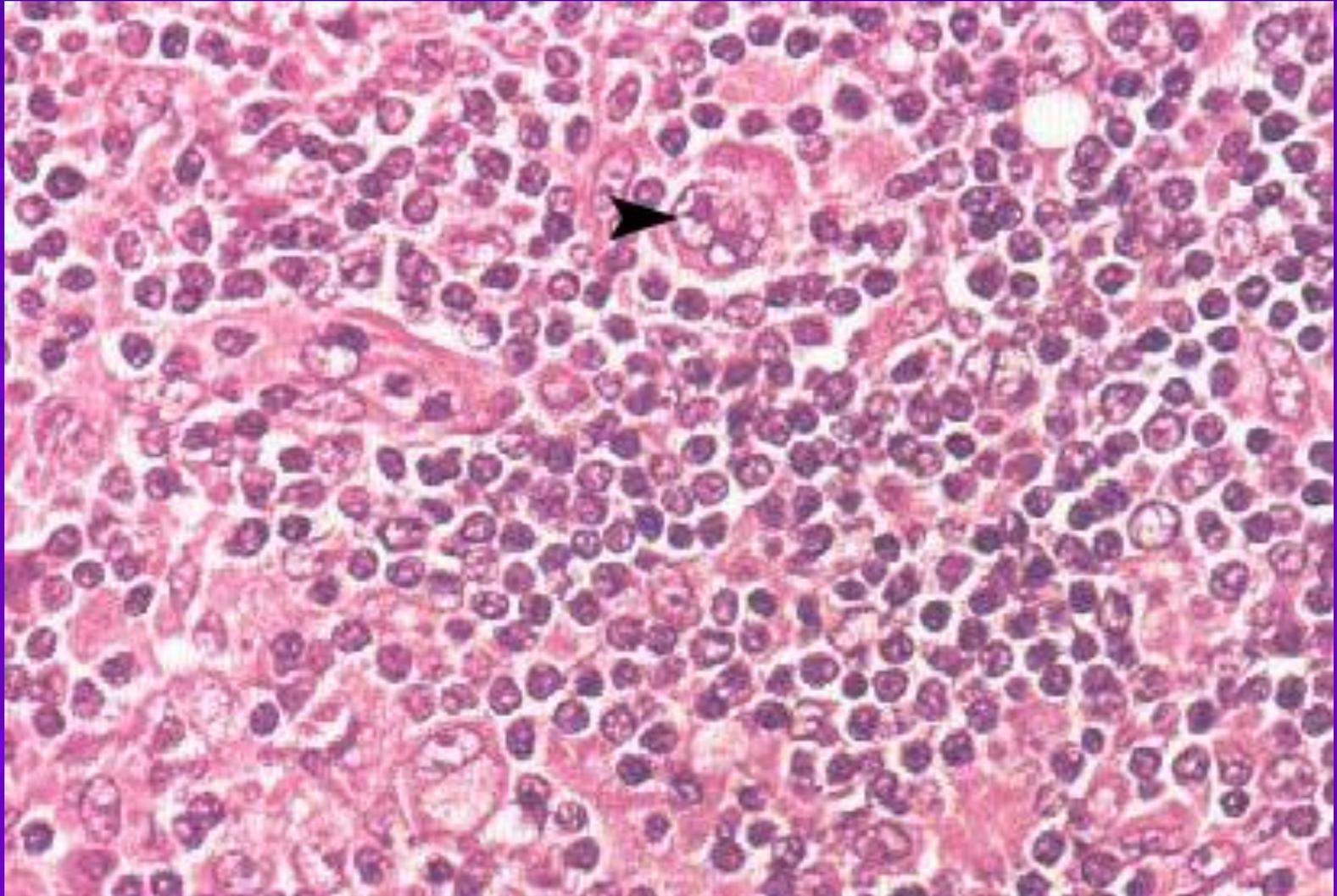
В целом лимфогранулематоз рассматривается как злокачественная опухоль одного из звеньев иммунной системы с вероятным макрофагольным происхождением опухолевых клеток.

Распространение лимфогранулематоза в организме.

- первое место по значимости занимает лимфогенный путь распространения (теория смежного распространения).
- второе по значимости является гематогенный путь распространения. Метастазирование в этом случае происходит в органы с развитой капиллярной сетью: кости, печень, легкие.
- Альтернативой этим теориям распространения могут служить теория D. W. Smithers, 1973 год. Автор полагает, что клетки Березовского-Штернберга могут двигаться как внутри, так и вне сосудов, давая начало новым дочерним узлам в местах "восприимчивых" к клеткам.

Морфологическая картина лимфогранулематоза:

- Наряду с нормальными клеточными элементами нормального лимфатического узла встречаются патогномоничные клетки - клетки Березовского – Штернберга - Рида, и крупные моноклеарные клетки Ходжкина.
- Существует зависимость клинического течения лимфогранулематоза от морфологического варианта заболевания. Классификация несколько раз пересматривалась и, наконец, в 1966 году во Франции на Конгрессе в городе Ру приняла тот вид, которым она существует до нынешнего времени:

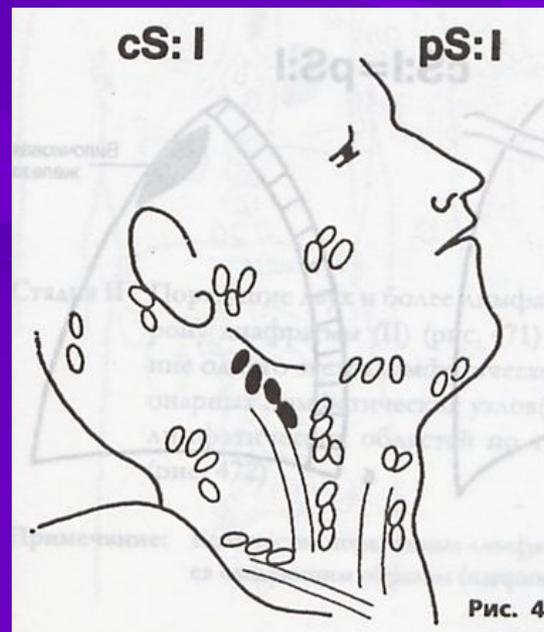
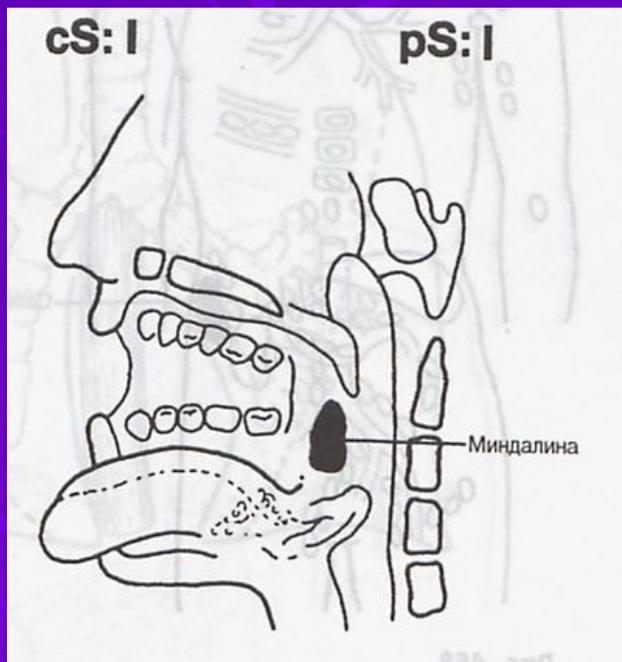


Лимфогранулематоз, лимфогистиоцитарный вариант. Стрелкой указаны клетки Березовского - Штернберга – Рида.

Морфологические варианты

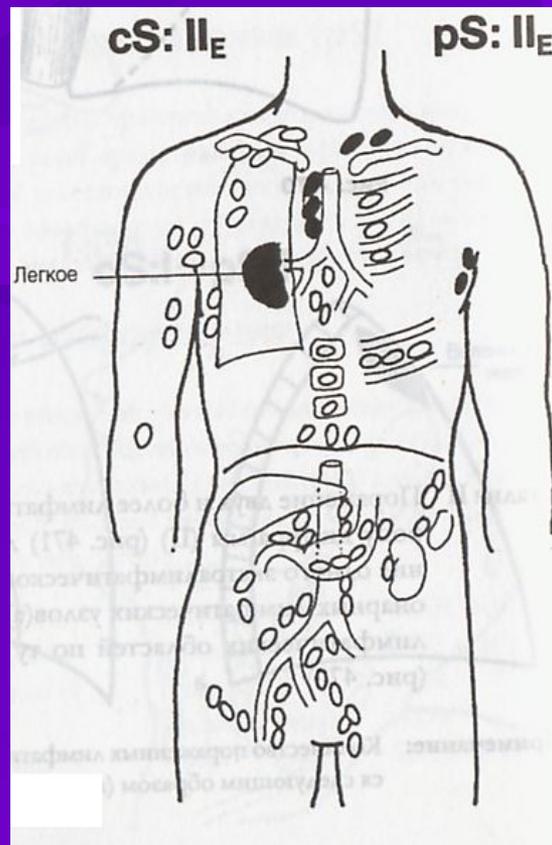
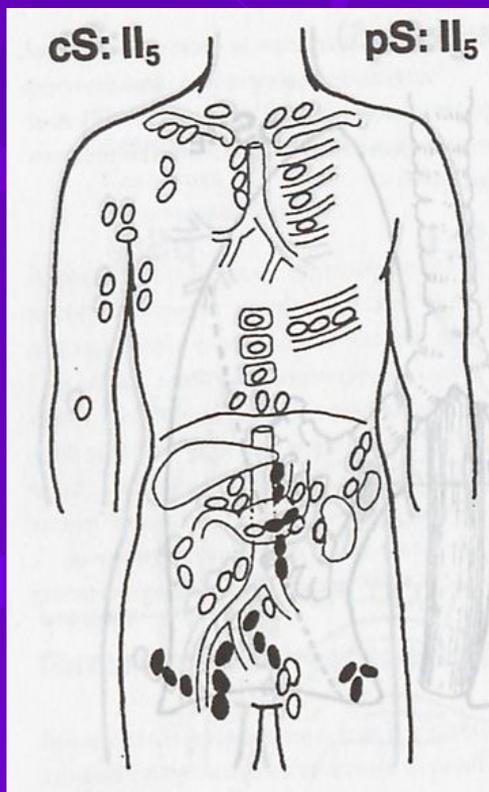
- I - лимфогистиоцитарный; лимфоцитарное преобладание. Характеризуется выраженной пролиферацией, эозинофильные гранулоциты и плазматические клетки встречаются редко, клетки Березовского-Штернберга встречаются непостоянно, очаги некроза и фиброза отсутствуют.
- II - нодулярный склероз. Характеризуется развитием своеобразных грубоволокнистых кольцевидных прослоек соединительной ткани, разъединяющих всю ткань лимфоузла на отдельные узелки. Типичны клетки Березовского-Штернберга, встречаются очаги некроза, нейтрофилы и гистиоциты.
- III - смешанно-клеточные характеризуется пестрой картиной клеточного состава, с большим количеством клеток Березовского-Штернберга. Нередко в процесс вовлечена вся ткань лимфатического узла. Иногда обнаруживается незначительное количество ретикулярных и коллагеновых волокон.
- IV- лимфоидное истощение. Отличается выраженным беспорядочным развитием соединительной ткани и значительным уменьшением клеточного состава ткани лимфатического узла. Характерно наличие клеток Березовского-Штернберга и пролиферация гистиоцитов.

Клиническая классификация (Ann Arbor, 1971 год).



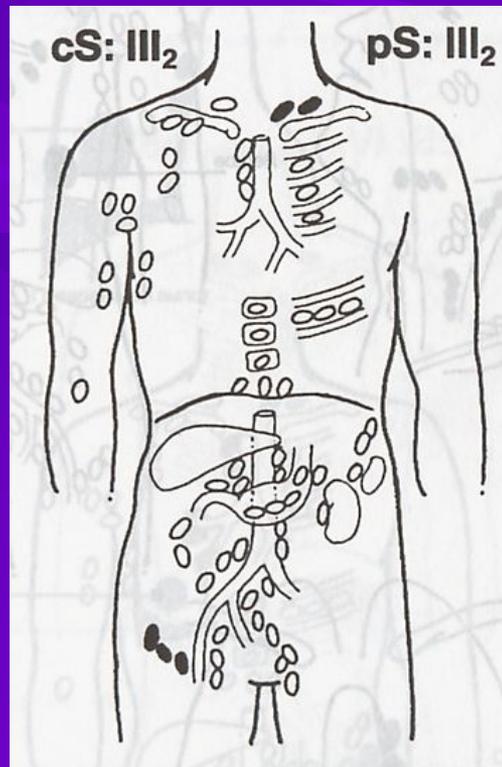
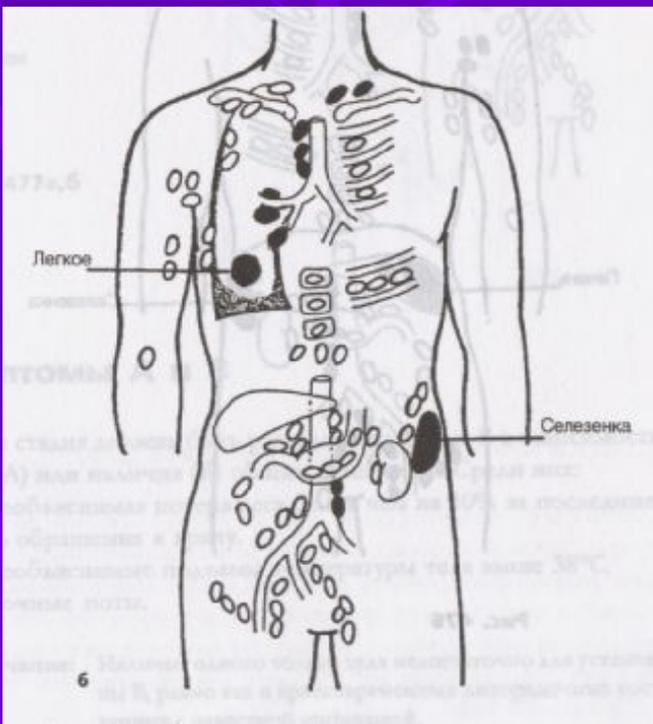
I стадия - поражение одной лимфатической области или одного внелимфатического органа.

Клиническая классификация (Ann Arbor, 1971 год).



II стадия - поражение двух или более лимфатических областей с одной стороны от диафрагмы - экстранодальное поражение одного органа или ткани с поражением регионарных лимфоузлов.

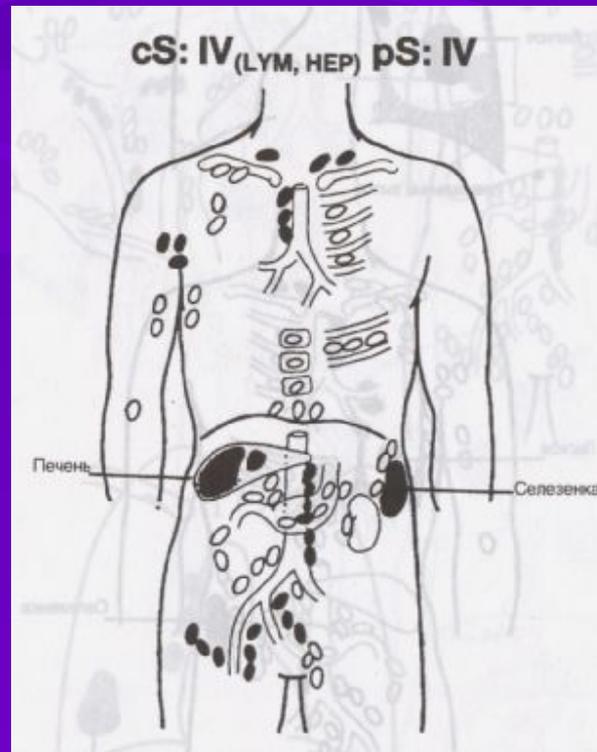
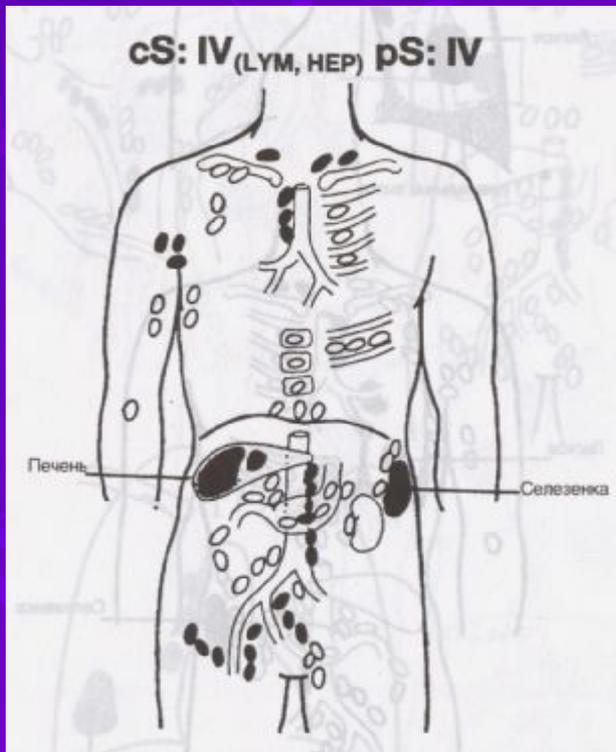
Клиническая классификация (Ann Arbor, 1971 год).



III стадия - поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, возможно локализованное поражение экстралимфатического органа или ткани.

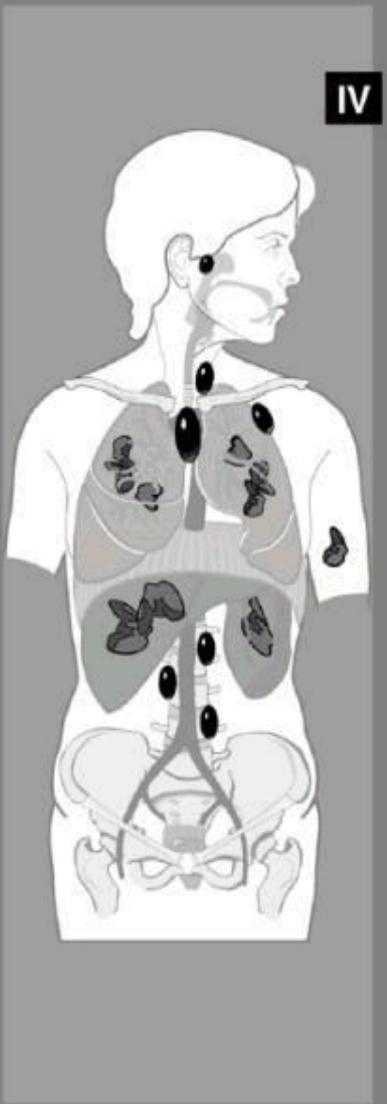
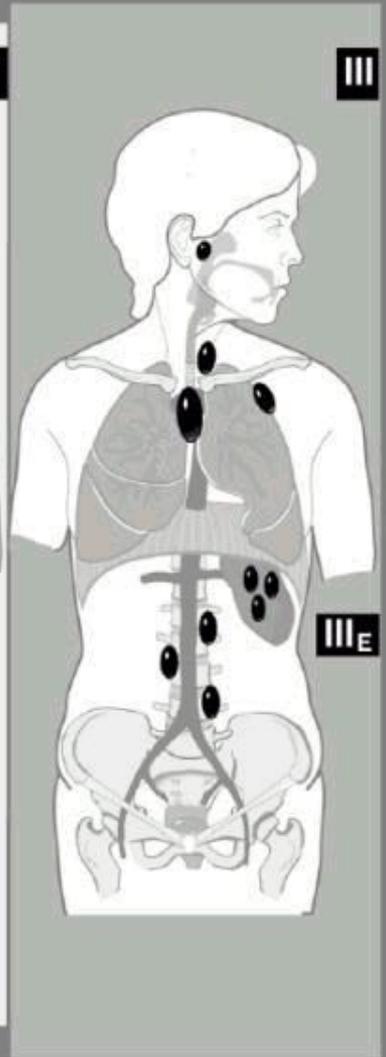
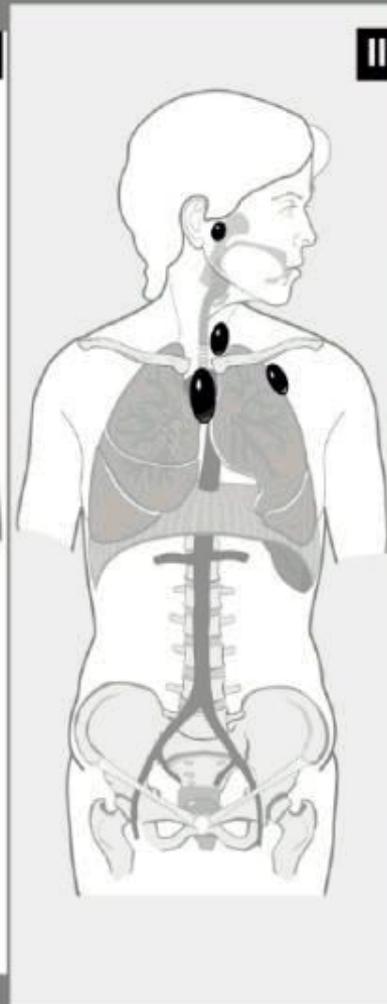
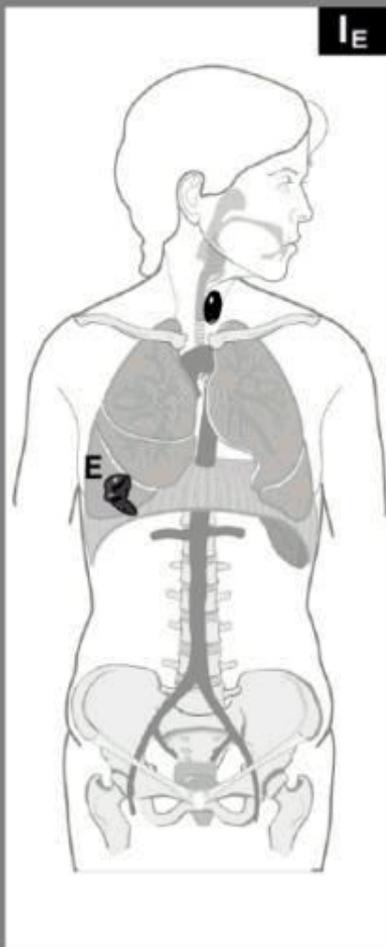
- поражение селезенки
- возможно сочетание поражения экстралимфатического органа и селезенки.

Клиническая классификация (Ann Arbor, 1971 год).

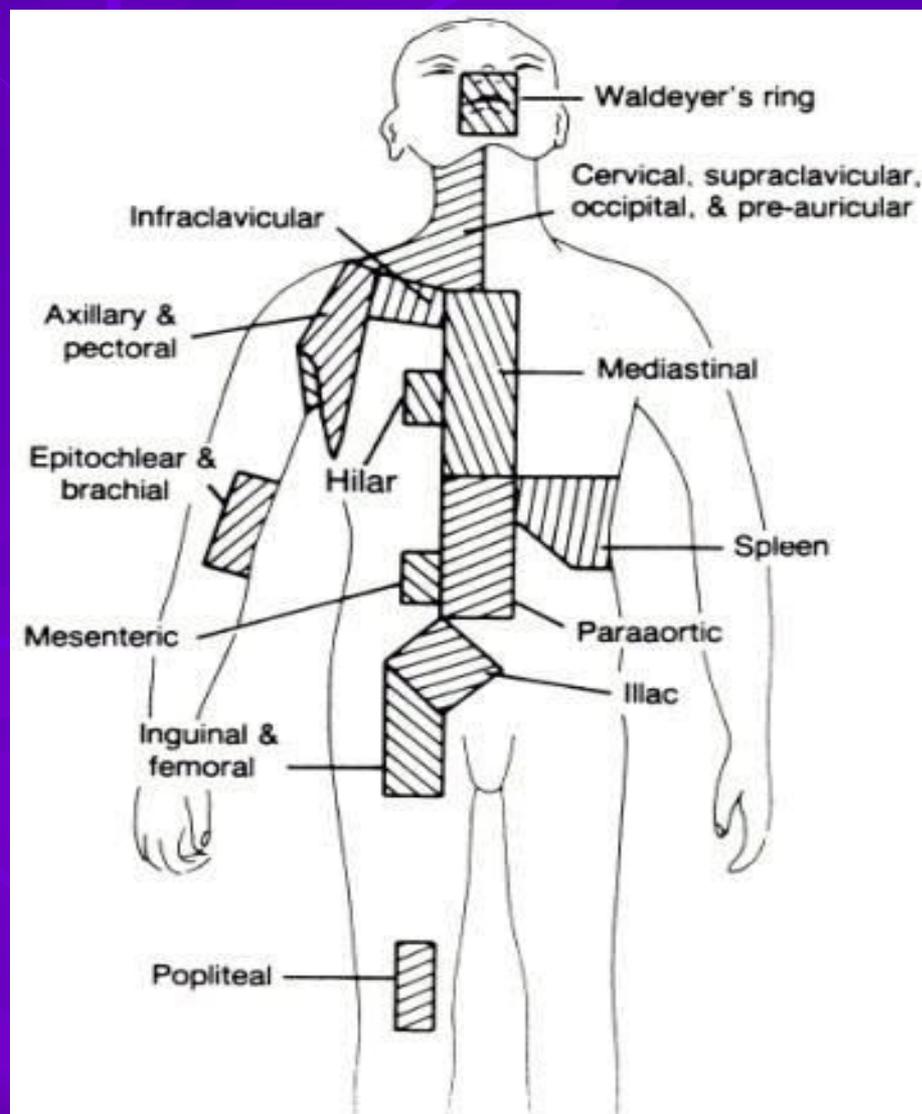


IV стадия - диффузное поражение экстралимфатических органов с возможным поражением регионарных лимфоузлов
- изолированное поражение экстралимфатического органа и нерегионарных лимфоузлов.

Стадирование



Анатомическое определение различных лимфатических зон (регионов)



**При стадировании лимфом
существует 2 критерия:**

А и Б

Критерии, позволяющие выставить стадию *Б* :

- Необъяснимая потеря веса тела более чем на 10% за полгода
- Необъяснимые подъемы температуры до 38°C по вечерам с короткими афебрильными периодами
- Ночная потливость

**При отсутствии
вышеуказанных симптомов в
стадии выставляется
критерий А**

Клиника лимфогранулематоза

- Симптомоконкомплекс интоксикации
- Симптоматика увеличения пораженных лимфатических узлов
- Клиника распространения и прогрессирования процесса, поражений экстралимфатических органов.







Диагностика лимфогранулематоза

Цель

- Установить точный диагноз и морфологический вариант
- Оценить распространенность процесса
- Диагноз лимфогранулематоза можно выставить только на основании гистологического исследования после биопсии лимфатического узла.

Начальные локализации ЛГМ

Локализация		Частота (%)
Шейно-надключичные л/у	справа - 38% слева - 23% с обеих сторон - 9%	70
л/у средостения		46
л/у ниже диафрагмы		10
лимфатические + экстралимфатической локализации		18
экстралимфатические очаги		< 1

Дифференциальная диагностика

- туберкулез
- инфекционный мононуклеоз
- ТОКСОПЛАЗМОЗ
- болезнь кошачьей царапины
- саркоидоз
- метастазы рака
- реактивные изменения лимфатических узлов.



- Биопсия лимфатического узла выполняется независимо от результатов цитологического исследования препарата. Биопсию предпочтительно выполнять на шее, надключичной области, подчелюстной зоне. Здесь справедлив принцип - **чем выше, тем лучше.**

Комплекс обязательных методов

- Анамнез заболевания.
- Осмотр больного с регистрацией всех зон поражения и размеров опухолевых образований.
- Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов.
- Общий анализ мочи.
- Биохимические исследования - общий белок крови, фракции белка, трансаминаз, билирубин, креатинин, мочевины, фосфотазы, фибриноген, сахар.
- Рентгенография органов грудной клетки с томографией средостения и определением соотношения наибольшего диаметра медиастинальных масс к размеру грудной клетки (менее 0,33).
- Ультразвуковое исследование печени, селезенки, забрюшинных, мезентериальных лимфатических узлов и/или компьютерная томография.
- Трепанбиопсия или стерильная пункция с подсчетом миелограммы.
- Осмотр ЛОР-органов.
- Исследование органов ЖКТ, рентгенография, фиброгастроскопия.

Дополнительные методы исследования:

- Исследование костей (рентгенография, сцинтиграфия ТС)
- УЗИ Исследование почек, печени, селезенки и забрюшинных лимфоузлов
- Диагностическая лапаротомия или торакотомия с биопсией лимфоузлов.

Прогностические факторы

Неблагоприятные факторы:

- Повышение СОЭ выше 50 мм\час
- Возраст старше 40 лет
- Наличие массивных (диаметром более 5 см) конгломератов лимфатических узлов, или расширение тени средостения на рентгенограммах более чем на 1/3 диаметра грудной клетки в самом широком ее месте
- Поражение более 3 зон лимфатических узлов
- Смешанноклеточный или ретикулярный (лимфоидное истощение) варианты лимфогрануломатоза.

Лечение

- Лучевая терапия используется при лечении локальных поражений I-IIА стадий с благоприятным прогнозом. Применяется ЛТ на очаги в суммарной дозе 40 грей и облучения смежных зон в дозе до 36 грей.
- Лечение больных с I-II стадиями лимфогранулематоза с неблагоприятным прогнозом лучше проводить в виде комбинированной терапии по схеме: 3 цикла полихимиотерапии по одной из схем 1 ряда + облучение зон поражения в дозе 40 грей + 3 цикла консолидирующей химиотерапии.
- При III-IV стадий основным методом лечения является цикловая химиотерапия. Количество циклов варьирует от 6 до 12. В ряде случаев у больных IIIА стадией возможно проведение комбинированной терапии, с включением лучевой терапии выше и ниже диафрагмы.

Для проведения химиотерапии используются

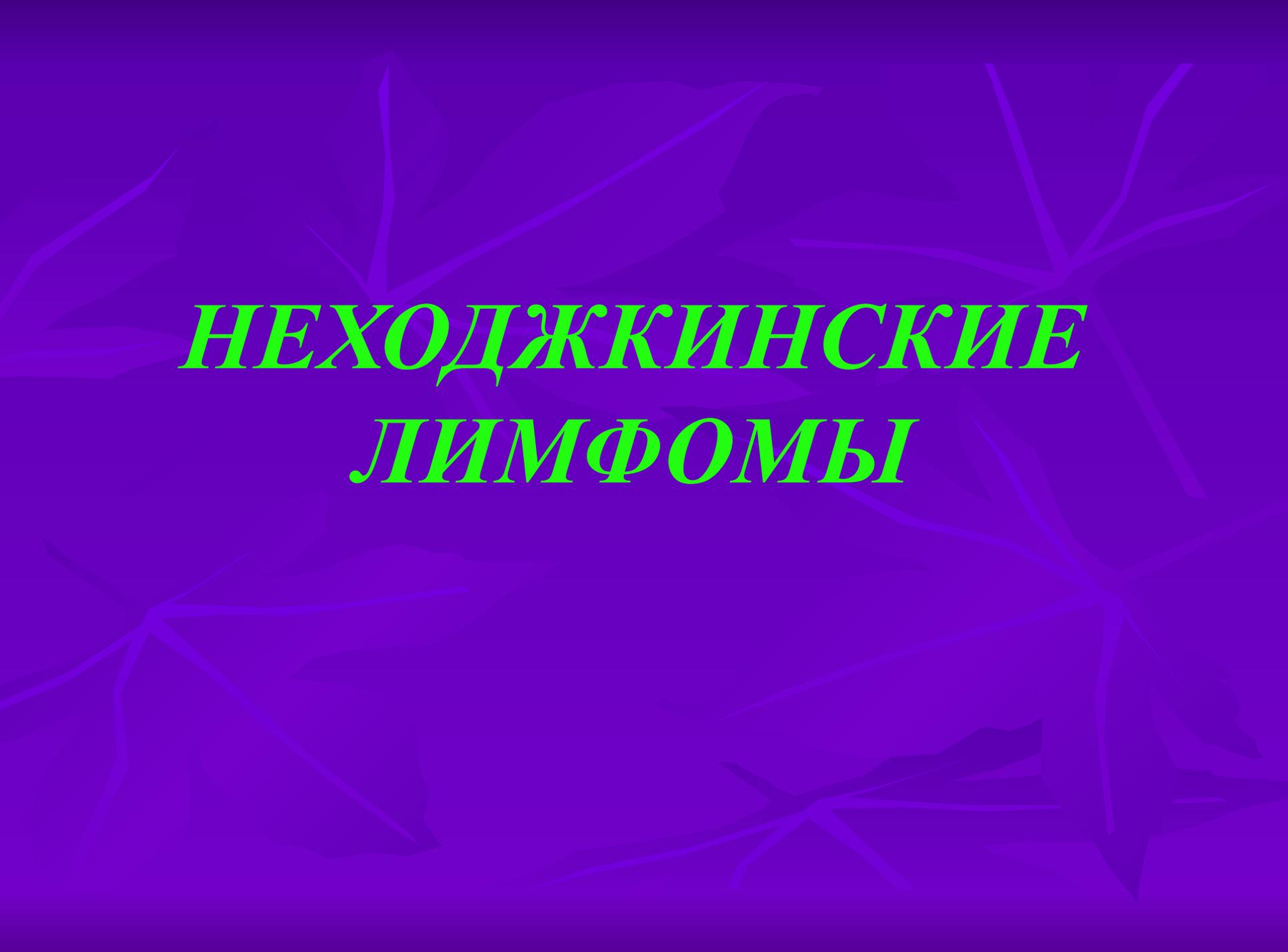
- Ломустин
- Адриабластин
- Винбластин
- Блеомицин
- Прокарбазин
- Преднизолон
- Этопозид
- Мусторген
- И другие препараты

Реабилитация

- 1 этап - активное лучевое и комбинированное лечение
- 2 этап - противоопухолевое лечение и лечение осложнений
- 3 этап - социальная, бытовая и профессиональная реадаптация после достижения полной ремиссии
- 4 этап - полное восстановление социального и профессионального статуса.

Экспертиза трудоспособности

- При I-III стадиях больные нуждаются в продолжительном продлении временной нетрудоспособности (4-6 мес. и более). По окончании лечения больные должны быть признаны трудоспособными, если характер и условия труда не противопоказаны им в связи с заболеванием. Таким больным определяют III группу инвалидности на время переквалификации.
- При IIБ и IIIБ стадиях, требующих длительного комбинированного лечения продолжающегося иногда около года, труд больных становится затруднительным, а, иногда, и невозможным. Таким образом определяется II группа инвалидности.
- В IV стадии процесса при коротких ремиссиях и нарастающем прогрессировании процесса должна устанавливаться I группа инвалидности.



***НЕХОДЖКИНСКИЕ
ЛИМФОМЫ***

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

- Неходжкинские лимфомы (НХЛ)- системные злокачественные опухоли иммунной системы, субстратом которых являются клетки внекостномозговой лимфоидной ткани.
- В отличии от лимфогрануломатоза для неходжкинских лимфом характерно наиболее высокая частота поражения Вальдейерова кольца, селезенки, мезентериальных лимфоузлов, органов желудочно-кишечного тракта, печени, костного мозга, кожи и т.д.
- Отличительной чертой НХЛ является склонность к быстрой диссеминации, даже в случаях локализованного поражения , а также способность в процессе течения заболевания трансформироваться в более злокачественный (агрессивный) вариант опухолевого процесса.

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

- Важным этиологическим фактором является вирус Эпштейна-Барра. Особенно это справедливо для В-клеточных лимфом.
- Поскольку опухолевые клетки сохраняют основные особенности нормальных аналогов в отношении локализации и функциональной потенции, очевидно, что НХЛ из Т- и В-клеток имеют различное клиническое оформление, чувствительность к терапии и прогноз.
- Среди всех лимфом по происхождению В-клеточные опухоли составляют 80% , а Т-клеточные 20% всех лимфом у взрослых. Такое деление несколько условное, т.к. существует еще 0-(нуль) лимфомы, а также ретикулосаркомы, плазмоцитомы, грибовидный микоз, неклассифицируемые лимфомы.

Классификация

- Классификация Rapoport
- Классификация Lukes и Collins
- Кильская классификация
- Классификация ВОЗ
- Классификация ВОЗ в модификации Н.А. Краевского
- Классификация ВОЗ в модификации Н.А. Пробатовой
- Классификация В.Е.Логинского
- Классификация Working Formulation



- Для оценки распространенности процесса у больных неходжкинскими лимфосаркомами рекомендуется пользоваться принципами международной классификации (Ann Arbor, 1971), предложенной для лимфогранулематоза.

В-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

- *В-клеточные опухоли из предшественников:*
 - В-лимфобластный лейкоз/лимфома из клеток-предшественников
- *Опухоли из зрелых В-клеток*
 - В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов
 - В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
 - Лимфоплазмочитарная лимфома
 - Волосатоклеточный лейкоз
 - Плазмоклеточная миелома
 - Солитарная плазмоцитома кости
 - Внекостная плазмоцитома
- *В-клеточные лимфомы маргинальной зоны*
 - Экстранодальные В-клеточные лимфомы маргинальной зоны мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT-ома)
 - Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны
 - Лимфома маргинальной зоны селезенки
- *Фолликулярная лимфома*
- *Лимфома из клеток мантийной зоны*
- *Диффузная В-крупноклеточная лимфома*
 - Медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома
 - Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома
 - Лимфома с первичным поражением серозных оболочек
- *Лимфома/лейкоз Беркитта*

T- И NK-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ

- *Опухоли из предшественников T-клеток*
- T-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (острый лимфобластный лейкоз из T-клеток предшественников)
 - *Опухоли из зрелых T-клеток и NK-клеток*
- *T-клеточные и NK-клеточные лейкозы/диссеминированные лимфомы*
 - T-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
 - T-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов
 - T-клеточный лейкоз/лимфома взрослых
 - Агрессивный NK-клеточный лейкоз
- *Экстранодальные кожные лимфомы*
 - Грибовидный микоз
 - Синдром Сезари
 - Первичная кожная анаплазированная крупноклеточная лимфома
 - Лимфоматоидный папулез (клинически не относится в опухолиам)
- *Прочие экстранодальные*
 - Экстранодальная T/NK-клеточная лимфома, назальный тип
 - T-клеточная лимфома энтеропатического типа
 - Гепатолиенальная T-клеточная лимфома
 - T-клеточная лимфома тип подкожного панникулита
- *Периферические T-клеточные нодальные лимфомы*
 - Периферическая T-клеточная лимфома, далее неуточненная
 - Анаплазированная крупноклеточная лимфома
 - Ангиоимунобластная T-клеточная лимфома.
- *Опухоли неопределенной линии и стадии дифференцировки*
 - Бластная NK-клеточная лимфома

Опухоли низкой степени злокачественности (НСЗ)

- *B-клеточные:*
- Фолликулярная лимфома I-II степени
- Лимфоплазмочитарная лимфома
- Лимфомы маргинальной зоны
- Лимфома из малых лимфоцитов
- Лимфома из клеток мантии
- *T-клеточные:*
- Грибовидный микоз/синдром Сезари

Опухоли высокой степени злокачественности (ВСЗ)

- *В-клеточные опухоли:*
- Диффузная В-крупноклеточная лимфома
- Лимфома Беркитта
- *Т-клеточные опухоли*
- Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (острый лимфобластный лейкоз из Т-клеток предшественников)
- Опухоли из зрелых Т-клеток
- Анаплазированная крупноклеточная лимфома
- Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Группировка по стадиям

- **Стадия I** - Поражения одной лимфатической области
 - Поражение одного экстранодального органа без локального распространения
 - исключаются медиастинальные, абдоминальные эпидуральные поражения
- **Стадия II** - Поражение одного экстранодального органа с поражением региональных лимфоузлов
 - Две или более областей по одну сторону диафрагмы.
Поражение одиночного экстранодального органа с поражением региональных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
- **Стадия III** - Поражены лимфатические узлы по обе стороны диафрагмы □ локализованное поражение экстралимфатического органа (ткани)
 - поражение селезенки
 - поражение экстралимфатического органа и селезенки
- **Стадия IV** - Диффузное поражение экстралимфатических органов □ региональных лимфоузлов
 - поражение изолированного экстралимфатического органа и нерегиональных лимфоузлов

Все стадии подразделяются на подгруппы А и В.

- *А* - соответствует отсутствию симптомов интоксикации (потеря веса, лихорадка, ночные поты)
- *В* - говорит о наличии этих симптомов.

Обязательные диагностические мероприятия

- Полное физическое обследование с регистрацией всех зон поражения и размеров опухолевого заболевания. Это необходимость для того, чтобы можно было сравнить и оценить результат лечения прогрессирования
- Клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов
- оценивается количество лейкоцитов, формула, анемия, количество тромбоцитов, наличие лейконизации процесса
- Биохимический анализ крови с обязательной оценкой печеночных ферментов, креатинина, мочевины, ЛДГ, фибриногена, сахара, белка крови, билирубина, кислой и щелочной фосфатазы.
- Общий анализ мочи - важен при проведении курсов полихимиотерапии, где синдром мочеислой нефропатии при остром лизисе опухоли могут проявиться проявлением в моче уратов.
- Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции и определение соотношения наибольшего диаметра медиальных масс к размеру грудной клетки (менее или более 0,33).
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и таза.
- Пункция костного мозга (трепанобиопсия) с подсчетом миелограммы.
- Консультация специалистов: оториноларинголога, невропатолога, окулиста.
- Цитологическое и гистологическое исследование биопсийного материала.

Дополнительные методы обследования

- Исследование костей - рентгенография, сканирование с Tc
- Исследование почек - экскреторная урография, сцинтиграфия
- Сцинтиграфия печени, селезенки и забрюшинных лимфоузлов
- Исследование органов ЖКТ - рентгенография желудка, ирригография, ФКС, ФГДС
- Прямая нижняя рентгеноконтрастная лимфография - при планировании облучения забрюшинных лимфатических коллекторов

Клинические проявления

- 1. Манифестация первичного очага
 - 2. Проявления диссеминации или прогрессирования процесса
 - 3. Симптомы интоксикации
-
- Первичный очаг при НХЛ, проявляется увеличением периферических лимфоузлов, часто по обе стороны диафрагмы. Часто определяются те группы лимфатических узлов, которые в норме не пальпируются. Гиперплазия лимфоидной ткани Вальдейерова кольца позволяет клинически заподозрить лимфому. Поражение кожи, как правило, диагностируется дерматологами. Характерен внешний вид этих поражений; как правило, это четко очерченные участки гиперемии синюшно-багрового цвета с инфильтрацией кожи и подкожно-жировой клетчатки.
 - Возможно первичное поражение органов ЖКТ. Это проявляется синдромом недостаточного всасывания (кахексия, поносы), непроходимостью, кровотечением, перфорацией с соответствующей симптоматикой.





Симптомы интоксикации

Симптомы интоксикации при неходжкинских лимфомах носят специфический генерализованный характер, по их наличию или отсутствию в диагнозе отражается биологическая активность процесса. К симптомам интоксикации относятся:

- Повышение температуры тела выше 38°C по вечерам в течении нескольких недель с короткими афебрильными периодами - лихорадка Пал-Эбстойна
- Профузные ночные поты
- Потеря массы тела более на 10% в течение менее полугода.

Лечение

При неходжкинских лимфомах используются химиотерапия и лучевая терапия. Хирургические методы имеют чисто диагностическое значение.

Схема лечения I-II стадий.

- *1 этап* 2-3 курса химиотерапии по схеме COP
- *2 этап* Лучевая терапия на участок поражения
- *3 этап* 2-3 курса химиотерапии по схеме COP, затем наблюдение.

Лечение

- **III стадия** - индолентная форма, требует проведения малоинтенсивной монокимиотерапии (хлорбутин, циклофосфан) или полихимиотерапии (3 курса по COP). При отсутствии эффекта- перехода на другие схемы.

Лучевая терапия проводится на участки полностью не регрессировавших лимфатических узлов, либо на те, которые являются наиболее вероятно пораженными. Интервал между курсами химиотерапии и лучевой терапии составляет примерно 3 недели.

- **IV стадия** - стратегия врача состоит в индукции ремиссии путем проведения моно- или полихимиотерапии и консолидации этих курсов лучевой терапией на лимфоузлы по принципам ведения III стадии. Возможно проведение лучевой терапии при экстранодальных поражениях.

Лечение

Лечение агрессивных неходжкинских лимфом требует иной подход к стратегии лечения. Практически все больные с агрессивными неходжкинскими лимфомами подлежат интенсивной химиотерапии с возможной дополнительной лучевой терапией на очаги поражения, не регрессировавшие после химиотерапии.

Лечение агрессивных форм

- *I этап* - 3 цикла полихимиотерапии
- *II этап* - лучевая терапия при условии полной или частичной ремиссии
- *III этап* - 3 цикла полихимиотерапии.



- **Основные схемы, применяемые при неходжкинских лимфомах высокой степени злокачественности: ACOP, CHOP-BLEO, VAP, COP-BLAM,**
- **Резервные схемы полихимиотерапии: MEV, COPR, AUAMP, PAC ES.**

Факторы риска

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

Благодарю за внимание

