



Шаназаров Насрулла Абдуллаевич, доктор медицинских наук, главный онколог больницы медицинского центра УДП РК, профессор кафедры хирургии № 2 с курсом онкологии Медицинского университета Астана. Автор 489 печатных работ, в том числе 5 монографий и 32 учебно-методических пособий



Яйцев Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Автор 335 печатных работ, в том числе 3 монографий и 9 учебно-методических пособий



Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич, доктор медицинских наук, главный врач Ташкентского областного онкологического диспансера, доцент кафедры онкологии с курсом ультразвуковой диагностики Ташкентского института усовершенствования врачей. Автор 165 печатных работ, в том числе 3 монографий, 12 учебно-методических пособий и 7 патентов на изобретение



Утин Константин Геннадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Южно-Уральского государственного медицинского университета. Автор 23 печатных работ, в том числе 3 учебно-методических пособий

ЛИМФОМЫ

(учебное пособие)



**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Южно-Уральский государственный медицинский
университет " Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Шаназаров Н.А., Яйцев С.В., Абдихакимов А.Н., Утин К.Г.

ЛИМФОМЫ
(учебное пособие)

Челябинск, 2016

УДК 616-006.441 (07)
ББК 54.10
Ш 20

Рецензенты:

1.Важенин А.В. - член корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный врач Челябинского областного клинического онкологического диспансера
2.Казачков Е.Л. - д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Шаназаров Н.А., Яйцев С.В., Абдихакимов А.Н., Утин К.Г. Лимфомы – учебное пособие.- Челябинск.- 2016.- 114с.

Создание настоящего учебного пособия продиктовано необходимостью расширения учебной литературы, предусматривающей подготовку интернов, ординаторов и резидентов.

В настоящем пособии, рассчитанном на обучающийся контингент медицинских организаций образования, практических врачей, представлены материалы, основанные на анализе современных литературных источников. В пособии рассматриваются вопросы эпидемиологии, классификации, клинической картины, а также алгоритмы диагностических и лечебных мероприятий при злокачественных лимфомах.

УДК 616-006.441 (07)
ББК 54.10
Ш 20

Утверждено и рекомендовано к изданию Ученым Советом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России в качестве дополнительной учебной литературы (Протокол № 11 от «17» июня 2016 г.)

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|-----|
| Сокращения | 4 |
| Введение | 7 |
| Классификация лимфом | 17 |
| Часть I. Болезнь Ходжкина | 23 |
| Эпидемиология | 24 |
| Классификация | 26 |
| Клиническая картина | 43 |
| Диагностика | 48 |
| Лечение | 61 |
| Часть II. Неходжкинские лимфомы | 79 |
| Эпидемиология злокачественных НХЛ | 79 |
| Классификация | 87 |
| Клиническая картина и диагностика | 93 |
| Лечение | 104 |
| Вопросы для самоконтроля | 112 |
| Список литературы | 116 |

Сокращения

| | |
|-------------|---|
| ВОЗ | - Всемирная организация здравоохранения |
| ДНК | - Дезоксирибонуклеиновая кислота |
| EBV | - Вирус Эпштейна-Барра |
| ЗЛ | - Злокачественные лимфомы |
| КТ | - Компьютерная томография |
| ЛГМ | - Лимфогранулематоз |
| ЛДГ | - Лактатдегидрогеназа |
| МПИ | - Международный прогностический индекс |
| МТИ | - Медиастинально-торакального индекса |
| НХЛ | - Неходжкинская лимфома |
| ОАК | - Общий анализ крови |
| ПЭТ | - Позитронно-эмиссионная томография |
| СВПВ | - Синдром сдавления верхней полой вены |
| СОД | - Суммарная очаговая доза |
| СОЭ | - Скорость оседания эритроцитов |
| ТАПБ | - Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия |
| УЗИ | - Ультразвуковое исследование |

ПРЕДИСЛОВИЕ

“Известное известно немногим...”

Аристотель

Представленное учебное пособие группы авторов Шаназарова Н.А., Яйцева С.В., Абдихакимова А.Н., Утина К.Г «Лимфомы» по своему уникальна и своевременна. Едва ли в отечественной, как впрочем, и в хорошо известной зарубежной медицинской литературе, посвященной вопросам онкологии и онкогематологии, можно найти подобную работу, в которой бы так удачно сочетался принцип широкого взгляда на проблему злокачественных новообразований этой локализации с конкретными сведениями, вполне встречающимся в любой клинике. В самом деле, хорошо продуманная рациональная структура каждой главы, создает цельное представление о всей совокупности проблем связанных с названными новообразованиями. Так емко и, вместе с тем, весьма информативно в каждой главе даются последние сведения статистического характера о заболеваемости и смертности, эпидемиологии и факторах риска, симптоматике, стадирования и течения болезни.

Принципиальным отличием пособия является то, что в ней приводится не только алгоритм использования методов диагностики, но и различных подходов к лечению – лучевому, химиотерапии и, в ряде случаев – гормоно- и иммунотерапии и их “взаимодействию”. При этом оказываются не забытыми данные, касающиеся молекулярной биологии, тесно увязанные с клиническими аспектами и, в частности, механизмами лечебных, в первую очередь, лекарственных воздействий.

Важной особенностью изложения материала является также объективный взгляд на анализируемые публикации по результатам лечения опухолей описываемых локализаций (и, потом, не только химиотерапии и комбинированного лечения) на основе многочисленных сопоставлений. Широкое использование вероятных показателей, к тому же “пропущенных” сквозь огромный личный опыт авторов, явно способствует реальному отношению к возможностям достижения искомых терапевтических эффектов.

По существу, в книге не упущен ни один аспект проблемы лимфом с изложением часто и мало затрагиваемых в других

монографиях. Естественно, что основное внимание в содержании книги уделено неходжкинским лимфомам и их наиболее распространенных локализаций.

В целом же, по объему, текст каждой главы соразмерен значению новообразований тех или иных локализаций в структуре онкозаболеваемости, смертности и, в той или иной степени – возможностям лечения. Сопровождающие последнюю главу «Вопросы для самоконтроля» и «Вопросы по теме, выносимые на зачет» отсылают читателя, особенно молодых врачей и студентов к деталям, необходимым для углубленного подхода к материалам и, если необходимо, воспроизведения тех или иных рекомендаций. Этому же способствуют представления классификации ВОЗ, содержащая в сравнительном плане данные о различных вариантах лимфом.

Закономерно, что особое внимание в книге уделено лекарственной терапии, что способствует многолетнему опыту авторов именно в этой области. Однако, статистические данные, приводимые в монографии и отдельно в каждой главе, свидетельствуют, что так или иначе, слишком часто в онкологической практике приходится встречаться с местнораспространенными и дессеминированными, а также сравнительно малочувствительными к цитостатикам формами лимфом, что оправдывает подобные акценты в изложении материала и обсуждение исследовательских программ лекарственного лечения, главным образом, апробированных в последние годы.

Нельзя пройти мимо еще одной особенности пособия – она оформлена интернациональной группой авторов из ведущих клиник России, Казахстана и Узбекистана, что еще раз демонстрирует особую актуальность разбираемого вопроса для, не только для обширного географического региона, но и для большого интеллектуального пространства.

Остается надеяться, что данная книга будет интересна и полезно для широкого круга врачей-онкологов и гематологов, а также для магистров и студентов медицинских институтов.

*Османов Е.А.,
руководитель отделения химиотерапии гемобластозов ФГБУ
РОНЦ им Н.Н.Блохина, доктор медицинских наук, профессор*

ВВЕДЕНИЕ

Лимфомы – это группа злокачественных заболеваний, в основе которых лежит клональная экспансия лимфоидных клеток разной степени зрелости. Основным опухолевым субстратом являются лимфоциты, проходящие дифференцировку в периферических лимфоидных органах и тканях (лимфоузлах, селезенке, лимфоидной ткани слизистых оболочек, тимусе). Исключение составляют лимфобластные лимфомы, развивающиеся из клеток-предшественников, находящихся в костном мозге.

Этиология злокачественных лимфом остается до конца не изученной. Среди этиологических факторов традиционно рассматриваются такие, общие для всех онкологических заболеваний факторы, как ионизирующее излучение, химические канцерогены, неблагоприятные условия окружающей среды.

Доказана вирусная природа некоторых форм неходжкинских лимфом. У детей, больных эндемической африканской лимфомой Беркитта, в 95% случаев имеет место инфицирование вирусом Эпштейн-Барра (EBV). EBV является ДНК-содержащим вирусом, впервые обнаруженным в 1964 году у больного из Африки, страдающего лимфомой Беркитта. EBV может специфично связываться с рецептором на поверхностной мембране В-лимфоцитов и индуцировать неуправляемую пролиферацию пораженных В-клеток и злокачественную прогрессию.

EBV является причиной инфекционного мононуклеоза, состояния клинически схожего с абортным течением лимфомы. Инфекционный мононуклеоз представляет собой наглядную модель, в которой индуцированная EBV пролиферация В-лимфоцитов, способных к злокачественной прогрессии, подавляется нормальным Т-клеточным ответом. Интерес представляет связь Т-лимфомы с ретровирусом HTLV-1, который встречается у населения южного побережья Японии и в некоторых других районах земного шара.

Патогенез злокачественных лимфом. Под действием этиологических факторов клетки иммунной системы могут подвергаться злокачественной трансформации. Лимфоидные клетки могут стать злокачественными на любом этапе дифференцировки. При этом они размножаются (пролифелируют) и создают клон клеток, замерших на определенной стадии созревания. В патогенезе ЗЛ особое место отводится роли онкогенов в развитии заболевания.

Так, для многих В-клеточных опухолей характерно усиление экспрессии клеточного протоонкогена c-myc, вызывающего переход лимфоцитов из состояния покоя (G0 клеточного цикла) в последующие фазы клеточного цикла.

Таким образом, неконтролируемая экспрессия c-myc будет препятствовать выходу клеток из цикла и заставит их постоянно размножаться. Именно такая ситуация наблюдается при неопластических В-лимфопрролиферативных заболеваниях, когда злокачественные клетки в результате реципрокной транслокации участков хромосом, содержащих локус c-myc, экспрессируют высокий уровень белка c-myc. Этот белок представляет собой команду для клетки осуществить деление.

Аномалии хромосом часто встречаются при лимфопрролиферативных заболеваниях. Для большинства лимфом и лейкозов характерны поломки хромосом, при которых возможны транслокации генов, расположенных вблизи локусов, кодирующих иммуноглобулины в В-клетках или антигенсвязывающие рецепторы в Т-клетках, но далеко не всегда в эти поломки вовлечены гены c-myc.

Утрата контроля над пролиферацией, вызванная нарушением регуляции экспрессии c-myc или другими аналогичными последствиями транслокаций хромосомного материала, открывает путь к неоплазии, но сама по себе недостаточна для злокачественной трансформации. Имеющиеся данные свидетельствуют, что для окончательного становления автономной пролиферации клеток (опухоли) необходимо наличие еще как минимум одного случайного неблагоприятного события.

Дальнейшие патогенетические изменения в организме при лимфоме связаны с ростом и метаболизмом опухоли.

1. Очень часто опухолевые клетки подавляют развитие аналогичных нормальных клеток и вызывают иммунологическую недостаточность (иммунодефицитное состояние). У больных лимфомой часто отмечается повышенная склонность к различного рода инфекциям. Бактериальные агенты чаще всего вызывают развитие острой пневмонии или инфекции мочевыводящих путей. Среди вирусных инфекций на первом месте стоят инфекции, вызываемые вирусами герпеса. Нередко у больных с лимфомой отмечаются серьезные иммунологические реакции,

обусловленные продукцией антител, направленных против антигенов собственных тканей, такие как иммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, волчаночноподобный синдром.

2. При лимфоме могут вырабатываться антитела, направленные против эритроцитарных предшественников в костном мозге, что приводит к практически полной гибели этих клеток с развитием так называемой парциальной красноклеточной аплазии.
3. Поражение костного мозга при лимфоме (лейкемизация) влечет за собой развитие недостаточности костномозгового кроветворения с развитием цитопении периферической крови.
4. Рост опухолевых узлов может нарушать функцию близлежащих органов и вызывать их дисфункцию. Накопление опухолевой массы приводит к общему истощению организма – кахексии.

Эпидемиология злокачественных лимфом. ЗЛ составляют около 2% всех регистрируемых злокачественных опухолей (рис. 1).

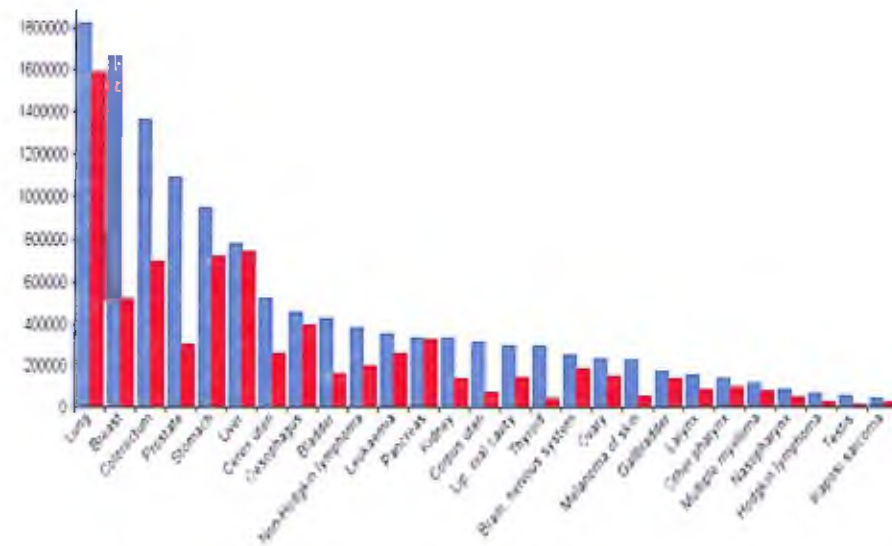


Рисунок 1. Заболеваемость и смертность ЗНО населения мира.

По сравнению с другими онкологическими заболеваниями, ЗЛ чаще встречаются у людей молодого возраста. В структуре детских злокачественных опухолей лимфомы занимают 3 место. ЗЛ

встречаются во всех странах, однако установлены определенные географические закономерности в эпидемиологии отдельных видов лимфом. Так, 2/3 экстранодальных лимфом с локализацией в орофарингеальной области выявляются у итальянцев, первичные лимфомы желудочно-кишечного тракта чаще всего диагностируются у жителей среднего Востока, описаны эндемические районы в экваториальной Африке, в которых зарегистрирована самая высокая в мире заболеваемость лимфомой Беркитта, Т-клеточная лимфома/лейкоз чаще всего встречается у жителей Японии и Карибских островов. Пик заболеваемости индолентными ("зрелоклеточными") ЗЛ приходится на возраст от 60 до 80 лет. У детей наблюдается развитие исключительно агрессивных ("бластных") лимфом. Вероятность заболевания повышается с возрастом от 0,7 (в 10-летнем возрасте) до 20 (у 80-летних) случаев на 100 000 населения.

Злокачественные лимфомы представляют собой большую группу, включающую в себя более 30 злокачественных новообразований. Источником развития ЗЛ служат В-, Т-, НК-лимфоциты. Злокачественные лимфомы различаются по своим клиническим проявлениям, течению и эффективности лечения. Во всем мире показатель заболеваемости ЗЛ высокий и отмечается его постоянный рост. Наиболее распространенными формами ЗЛ являются лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы. Ежегодно в мире выявляется более 450000 новых случаев ЗЛ, при этом соотношение НХЛ и ЛГМ составляет 6:1 (385741 и 65950 соответственно). Распространенность ЗЛ в мире различна (рис. 2).

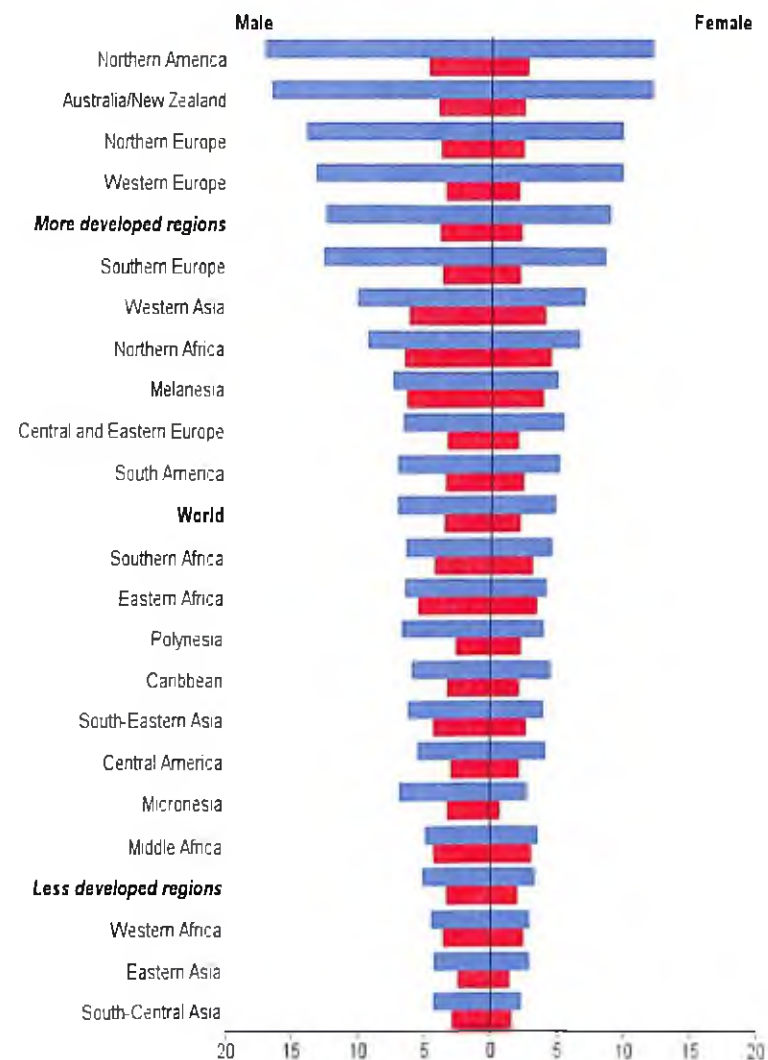


Рисунок 2. Распространенность лимфогранулематоза и неходжкинских лимфом в мире (по данным ВОЗ, 2016г). Заболеваемость и смертность. Оба пола.

По представленным ВОЗ данным (рис.2.) следует, что наиболее часто ЗЛ встречается в странах северной Америки, Австралии и Новой Зеландии, северной и западной Европе. При этом заболеваемость среди мужчин превышает 15, у женщин - 10 на 100 тыс. населения. Минимальная заболеваемость отмечается в странах

восточной Африки, восточной, южной и центральной Азии, где заболеваемость ниже 5 на 100 тыс. населения как у мужчин, так и у женщин. Мужчины страдают ЗЛ чаще, чем женщины. При этом соотношение мужчин и женщин составляет 1,5:1. Высокие показатели смертности отмечаются в странах восточной Азии, северной Африки.

По данным ВОЗ, представленным на рисунке 3, заболеваемость злокачественными лимфомами увеличивается с возрастом. При этом заболеваемость ЛГМ во всех возрастных группах остается стабильным, составляет в возрасте до 15 лет 0,4, старше 15 - колеблется от 1,0 до 2,2 на 100 тыс. населения. Самая высокая заболеваемость - 2,2 на 100 тыс. населения - отмечается в возрастной группе старше 75 лет.

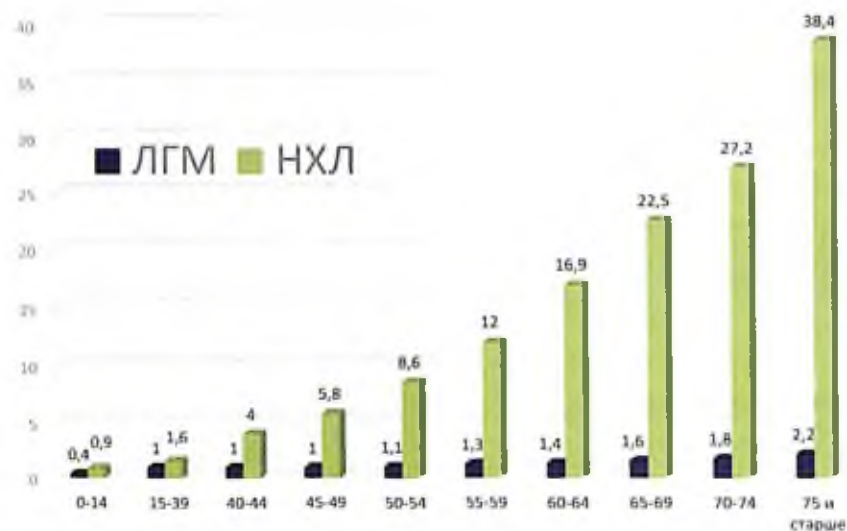


Рисунок 3. Заболеваемость злокачественными лимфомами (ЛГМ и НХЛ) в зависимости от возраста. (Мировые показатели).

В Российской Федерации ежегодно регистрируется более 14 тысяч новых случаев злокачественных лимфом (14172 в 2014г). При этом около 8% пациентов выявлены активно – при профилактических осмотрах. На конец 2014 года находились на учете 108563 пациента со ЗЛ (74,5 на 100 тыс. населения), причем 5 лет и более прожили 61423 пациента (56,6%). Индекс накопления составляет 8,0, летальность - 5,5%, годовичная летальность - 21,4%.

Следует отметить, что морфологическая верификация процесса в 2014г. получена в 100% случаев (таблица 1).

Распределение пациентов ЗЛ в зависимости от возраста несколько отличается от мировых показателей, имея некоторые особенности (рисунок 4). Так, в отличие от мировых показателей, заболеваемость в ЛГМ в возрасте 15-39 лет значительно превышает заболеваемость НХЛ, снижаясь в возрастном отрезке 40-44 года и в

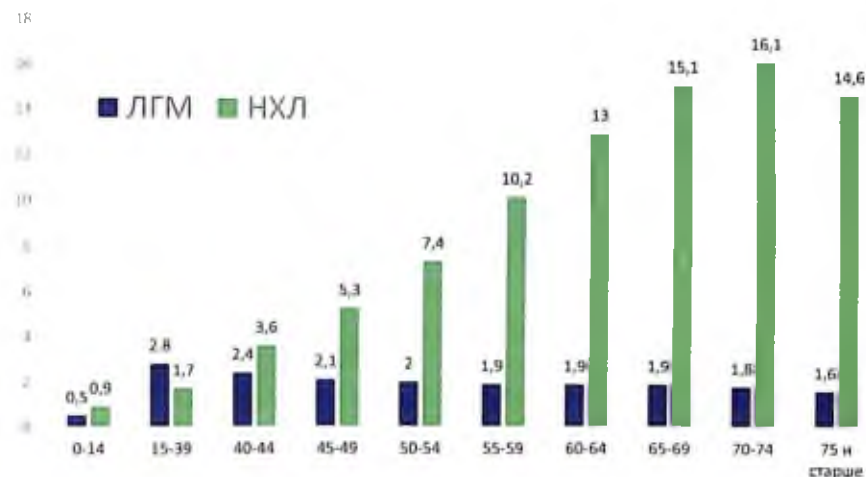


Рисунок 4. Заболеваемость злокачественными лимфомами (ЛГМ и НХЛ) в зависимости от возраста по РФ.

последующем оставаясь практически стабильной. В целом заболеваемость ЛГМ в России от мировых показателей отличается незначительно. В то же время заболеваемость НХЛ в возрастном аспекте в России значительно отличается от таковых показателей в мире. Так, пик заболеваемости по мировым показателям достигается в возрасте старше 75 лет, тогда как по России пик достигается в возрастном отрезке 70-74 лет. При этом мировые показатели заболеваемости НХЛ более чем в 2 раза превышают заболеваемость в РФ. Так, по РФ самая высокая заболеваемость составляет 16,1 на 100 тыс. населения, тогда как по данным ВОЗ среднемировые показатели составляют 38,4 на 100 тыс. населения.

Таблица 1.
Основные показатели злокачественных лимфом в России в динамике (2004-2014гг)

| | годы | | | | | | | | | | |
|--|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
| Распространенность (на 100 тыс. населения) | 81,8 | 86,1 | 90,1 | 94,3 | 98,4 | 103,5 | 108,8 | 112,9 | 112,9 | 121,2 | 126,3 |
| 5-летняя выживаемость (%) | 49,3 | 49,9 | 49,7 | 50,6 | 50,4 | 50,2 | 51,5 | 51,6 | 52,2 | 53,7 | 55,4 |
| Индекс накопления | 5,7 | 5,9 | 6,1 | 6,3 | 6,4 | 6,5 | 6,8 | 7,2 | 7,5 | 7,7 | 7,8 |
| Морфологическая верификация (%) | 94,5 | 94,9 | 94,9 | 95,6 | 96,2 | 96,9 | 96,5 | 96,3 | 95,5 | 98,4 | 100,0 |
| Выявлены активно (%) | 3,4 | 4,0 | 3,8 | 4,1 | 3,9 | 4,6 | 4,4 | 5,7 | 5,9 | 7,9 | 7,8 |
| Годичная летальность (%) | 29,4 | 29,2 | 26,5 | 26,4 | 25,3 | 25,7 | 25,4 | 23,1 | 21,7 | 21,5 | 21,4 |

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России злокачественные лимфомы у мужчин занимают 7 место, составляя 5%, у женщин – 9 (4,5%). В то же время в структуре смертности от злокачественных новообразований населения России, у мужчин они занимают 14 место (1,3%), у женщин - 13 (1,4%). Несмотря на современные достижения медицинской техники, ранняя диагностика злокачественных лимфом, так же как и других ЗНО, остается на низком уровне. Так, по данным Каприна А.Д., I стадия диагностируется лишь у 6% пациентов со ЗЛ, в то время как IV стадия - почти у 15%. Распределение пациентов со злокачественными лимфомами по стадиям представлено на рис.5.

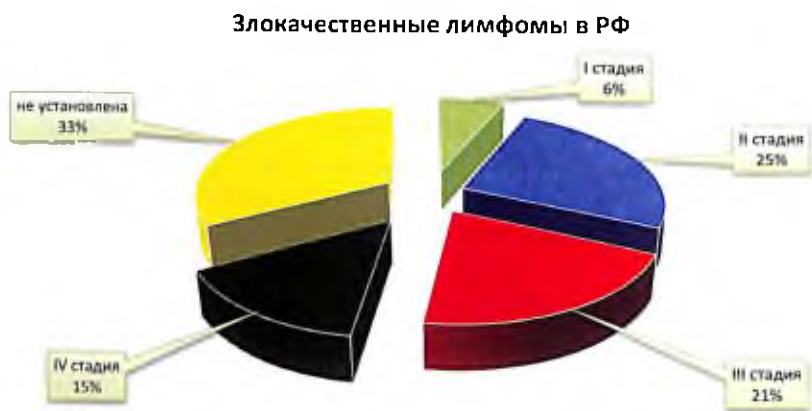


Рисунок 5. Распределение пациентов со злокачественными лимфомами по стадиям

Из числа злокачественных лимфом, выявленных в 2014 году, закончили лечение 6220 (43,9%) пациентов, причем у 4025 (28,4%) лечение продолжено в 2015 году. Распределение пациентов в зависимости от использованного метода лечения представлено на рис. 6.

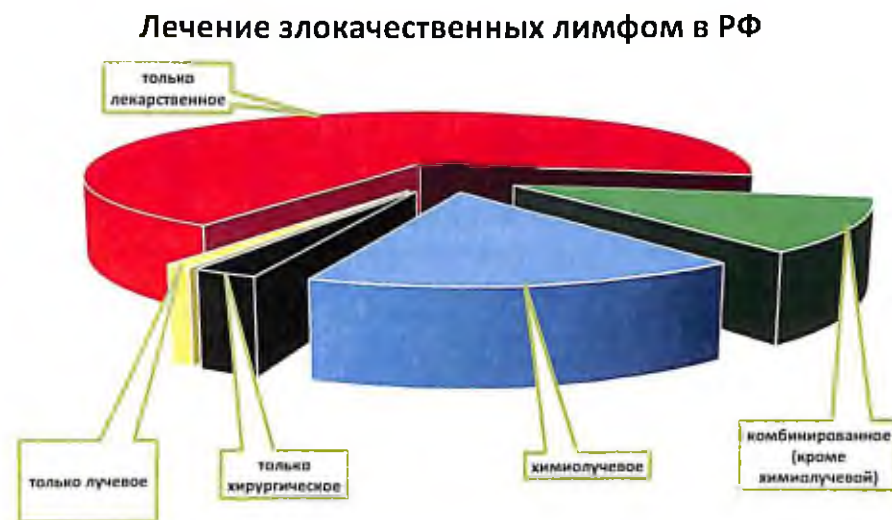


Рисунок 6. Распределение пациентов в зависимости от использованного метода лечения.

В лечении ЗЛ львиную долю составляет противоопухолевая лекарственная терапия – 69%, химиолучевая терапия - около 16%, комбинированное лечение (кроме химиолучевой терапии) – более 12%, только хирургическое и только лучевое лечение составляют незначительную долю, составляя 2% и 1% соответственно.

Ежегодно в Челябинской области регистрируется более 300 случаев злокачественных лимфом (в 2014 году – 343 случая, 10,03 на 100 тыс. населения). Причем существенной разницы в заболеваемости злокачественными лимфомами между мужчинами и женщинами нет. Так, в 2014 году заболеваемость у мужчин составила 9,85, а у женщин – 10,09 на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости среди всех ЗНО злокачественные лимфомы составляют около 2,5% (в 2014 г. – 2,37%). В динамике за последние годы заболеваемость ЗН имеет тенденцию к незначительному росту (рис. 7). Смертность от злокачественных

лимфом в Челябинской области составляет около 6 на 100 тыс. населения.

Заболеваемость ЗН в Челябинской области
(на 100 000 населения)

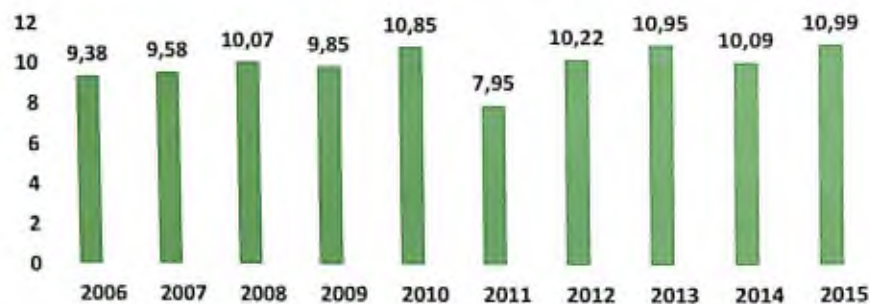


Рисунок 7. Заболеваемость злокачественными лимфомами в Челябинской области за 2006-2015гг.

При этом годовая летальность от ЗЛ составляет около 20% (в 2014 году - 20%). Распределение выявленных пациентов со ЗЛ по стадиям в целом соответствуют показателям РФ (рис. 8).

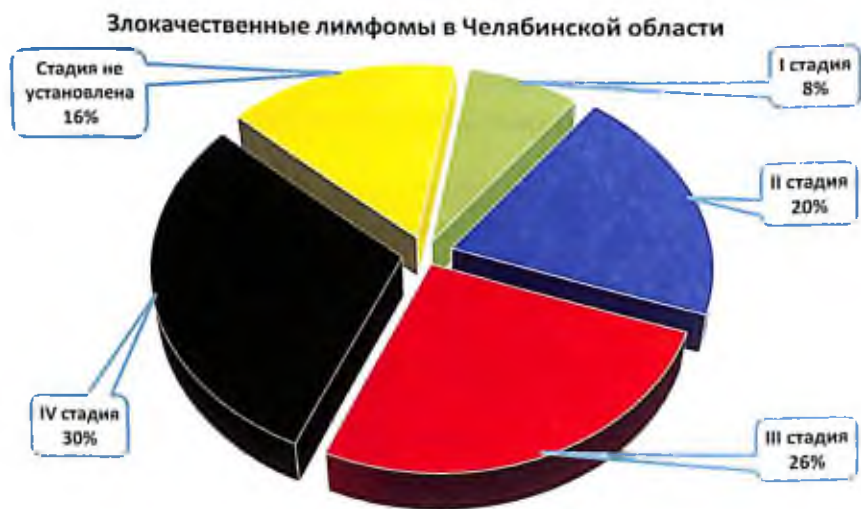


Рисунок 8. Распределение пациентов со злокачественными лимфомами по стадиям в Челябинской области.

Следует отметить, что лишь каждый десятый случай ЗЛ выявляется при профилактических осмотрах (в 2014 г. – 9,26%).

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИМФОМ. ВОЗ 2008 Г.

В-клеточные опухоли

• Неходжкинские лимфомы

- Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов
- В-пролимфоцитарный лейкоз
- Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны
- Волосатоклеточный лейкоз
- *Лимфома/лейкоз селезенки, неклассифицируемый*
 - *Диффузная мелкоклеточная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки*
 - *Волосатоклеточный лейкоз-подобный вариант*
- Лимфоплазмочитарная лимфома
 - Макроглобулинемия Вальденстрема
- Болезни тяжелых цепей
 - Болезнь α-тяжелых цепей
 - Болезнь γ-тяжелых цепей
 - Болезнь μ-тяжелых цепей
- Плазмочелочная миелома (множественная миелома)
- Солитарная костная плазмочелочная
- Внекостная плазмочелочная
- Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT-лимфома)
- Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны
 - *Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, педиатрический вариант*
- Фолликулярная лимфома
 - *Фолликулярная лимфома, педиатрический вариант*
- Первичная кожная центрофолликулярная лимфома
- Лимфома из клеток мантии
- Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, неспецифицированная
 - Крупноклеточная В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами
 - *Вирус Эпштейн-Барр-позитивная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома пожилых*
- Лимфоматоидный гранулематоз

- Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома
- Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома
- *Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома с поражением нижних конечностей*
- ALK+ крупноклеточная В-клеточная лимфома
- Плазмобластная лимфома
- Первичная экссудативная лимфома
- *Крупноклеточная В-клеточная лимфома при HHV-8 ассоциированной мультицентрической болезни Кастанелана*
- Лимфома Беркитта
- *В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Беркитта*
- В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина
- Лимфома Ходжкина
 - Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина
 - Классическая лимфома Ходжкина
 - Лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз
 - Лимфома Ходжкина, вариант, богатый лимфоцитами
 - Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант
 - Лимфома Ходжкина, вариант с лимфоидным истощением
- Т/НК-клеточные опухоли
 - Лейкемические варианты
 - Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
 - Т-клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз
 - Агрессивный НК-клеточный лейкоз
 - Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых

- *Хроническое лимфопролиферативное НК-клеточное заболевание*
- Системное вирус Эпштейн-Барр-позитивное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание детского возраста
- Гидроа оспенновидно-подобная лимфома
- **Экстранодальные варианты**
 - Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип
 - Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома
 - Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома
 - Подкожная панникулит-подобная Т-клеточная лимфома
- **Кожные варианты**
 - Грибовидный микоз
 - Синдром Сезари
 - Первичные кожные CD30-позитивные Т-клеточные лимфомы
 - Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома
 - Лимфоматоидный папулез
 - Первичная кожная $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома
 - *Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т-клеточная лимфома*
 - *Первичная кожная CD4+ мелко/среднеклеточная Т-клеточная лимфома*
- Нодальные варианты
 - Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная
 - Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома
 - Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная
 - Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная

Курсивом выделены неокончательно установленные варианты или названия вариантов лимфом

Классификация лимфом по МКБ-10

С81-С96 Злокачественные новообразования

лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей

С81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз]

- С81.0 Болезнь Ходжкина - лимфоидное преобладание
- С81.1 Болезнь Ходжкина - нодулярный склероз
- С81.2 Болезнь Ходжкина - смешанно-клеточный вариант
- С81.3 Болезнь Ходжкина - лимфоидное истощение
- С81.7 Другие формы болезни Ходжкина
- С81.9 Болезнь Ходжкина неуточненная

С82 Фолликулярная [нодулярная] неходжкинская лимфома

- С82.0 Мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами, фолликулярная
- С82.1 Смешанная, мелкоклеточная лимфома с расщепленными ядрами и крупноклеточная
- С82.2 Крупноклеточная лимфома, фолликулярная
- С82.7 Другие типы фолликулярной неходжкинской лимфомы
- С82.9 Фолликулярная неходжкинская лимфома неуточненная

С83 Диффузная неходжкинская лимфома

- С83.0 Лимфома мелкоклеточная диффузная
- С83.1 Лимфома мелкоклеточная с расщепленными ядрами диффузная
- С83.2 Лимфома смешанная мелко- и крупноклеточная диффузная
- С83.3 Лимфома крупноклеточная диффузная - ретикулосаркома
- С83.4 Лимфома иммунобластная диффузная
- С83.5 Лимфома лимфобластная диффузная
- С83.6 Лимфома недифференцированная диффузная
- С83.7 Опухоль Беркита
- С83.8 Другие типы диффузных неходжкинских лимфом
- С83.9 Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная

С84 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы

- С84.0 Грибовидный микоз

- С84.1 Болезнь Сезари
- С84.2 Лимфома Т-зоны
- С84.3 Лимфоэпителиоидная лимфома Лимфома Леннерта
- С84.4 Периферическая Т-клеточная лимфома
- С84.5 Другие неуточненные Т-клеточные лимфомы

С85 Другие неуточненные типы неходжкинской лимфомы

- С85.0 Лимфосаркома
- С85.1 В-клеточная лимфома неуточненная
- С85.7 Другие уточненные типы неходжкинской лимфомы
- С85.9 Неходжкинская лимфома неуточненного вида

С88 Злокачественные иммунопролиферативные болезни

- С88.0 Макроглобулинемия Вальденстрема
- С88.1 Болезнь альфа-тяжелых цепей
- С88.2 Болезнь гамма-тяжелых цепей
- С88.3 Иммунопролиферативная болезнь тонкого кишечника
- С88.7 Другие злокачественные иммунопролиферативные болезни
- С88.9 Злокачественные иммунопролиферативные болезни, неуточненные

С90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования

- С90.0 Множественная миелома
- С90.1 Плазмоклеточный лейкоз
- С90.2 Плазмоцитома экстрамедуллярная

С91 Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз]

- С91.0 Острый лимфобластный лейкоз
- С91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз
- С91.2 Подострый лимфоцитарный лейкоз
- С91.3 Пролимфоцитарный лейкоз
- С91.4 Волосатоклеточный лейкоз Лейкемический ретикулоэндотелиоз
- С91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых
- С91.7 Другой уточненный лимфоидный лейкоз
- С91.9 Лимфоидный лейкоз неуточненный

С92 Миелоидный лейкоз [миелолейкоз]

- С92.0 Острый миелоидный лейкоз
- С92.1 Хронический миелоидный лейкоз
- С92.2 Подострый миелоидный лейкоз

- **C92.3** Миелоидная саркома Хлорома, Гранулоцитарная саркома
- **C92.4** Острый промиелоцитарный лейкоз
- **C92.5** Острый миеломоноцитарный лейкоз
- **C92.7** Другой миелоидный лейкоз
- **C92.9** Миелоидный лейкоз неуточненный
- C93 Моноцитарный лейкоз**
 - **C93.0** Острый моноцитарный лейкоз
 - **C93.1** Хронический моноцитарный лейкоз
 - **C93.2** Подострый моноцитарный лейкоз
 - **C93.7** Другой моноцитарный лейкоз
 - **C93.9** Моноцитарный лейкоз неуточненный
- C94 Другой лейкоз уточненного клеточного типа**
 - **C94.0** Острая эритремия и эритролейкоз
 - **C94.1** Хроническая эритремия
 - **C94.2** Острый мегакариобластный лейкоз
 - **C94.3** Тучноклеточный лейкоз
 - **C94.4** Острый панмиелолейкоз
 - **C94.5** Острый миелофиброз
 - **C94.7** Другой уточненный лейкоз
- C95 Лейкоз неуточненного клеточного типа**
 - **C95.0** Острый лейкоз неуточненного клеточного типа
 - **C95.1** Хронический лейкоз неуточненного клеточного типа
 - **C95.2** Подострый лейкоз неуточненного клеточного типа
 - **C95.7** Другой лейкоз неуточненного клеточного типа
 - **C95.9** Лейкоз неуточненный
- C96 Другие и неуточненные злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей**
 - **C96.0** Болезнь Леттерера-Сиве Нелипидный ретикулоэндотелиоз, ретикулез
 - **C96.1** Злокачественный гистиоцитоз
 - **C96.2** Злокачественная тучноклеточная опухоль
 - **C96.3** Истинная гистиоцитарная лимфома
 - **C96.7** Др.уточненные ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей
 - **C96.9** ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей неуточненное

Часть I. ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ)

Лимфома Ходжкина (ходжкинская злокачественная лимфома, лимфогранулематоз), первичное опухолевое заболевание лимфатической системы. Впервые злокачественную лимфому описал в 1832 г. английский врач Т. Ходжкин, сообщивший о семи случаях заболевания, протекающего с увеличением лимфатических узлов и селезенки, лихорадкой, кахексией, неизменно заканчивающегося смертью больного (рис. 9).



Рисунок 9. Томас Ходжкин.

Томас Ходжкин (17 августа 1798, Пентонвилл, округ Сент-Джеймс, Мидлсекс, Англия — 5 апреля 1866, Яффа, Османская Сирия) — британский медик, патологоанатом, пионер в области профилактической медицины. Известен в настоящее время прежде всего тем, что в 1832 году описал форму лимфомы, ныне известную как лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз).

В 1875 г. И.А. Кутаревым были проведены первые гистологические исследования удаленного при жизни больного лимфатического узла. В 1890 г. русский исследователь С.Я. Березовский описал гистологическую картину лимфомы Ходжкина. Им установлено наличие патогномичных для лимфомы Ходжкина гигантских клеток. В 1897-1898 гг. венские патологоанатомы I. Paltauf, C. Sternberg, D. Reed описали полиморфно-клеточную гранулему с наличием гигантских многоядерных клеток, названных впоследствии клетками Березовского-Рид-Штернберга.

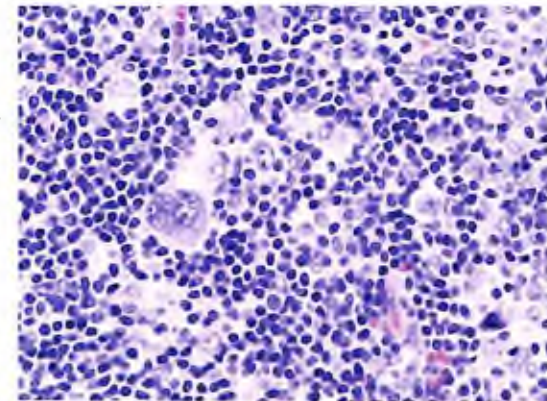


Рисунок 10. Гистограмма лимфомы Ходжкина.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

«Лимфогранулематоз занимает особое место в истории понимания онкологических заболеваний, потому что многие принципы, важные для современной диагностики, стадирования и лечения были впервые использованы в управлении этой болезнью» Н. Карпан, 1980 г.

Важность изучения всех злокачественных лимфом, в том числе и лимфомы Ходжкина, обусловлено тем, что заболевшие - в основном люди молодого возраста (большинство - от 12 до 40 лет).

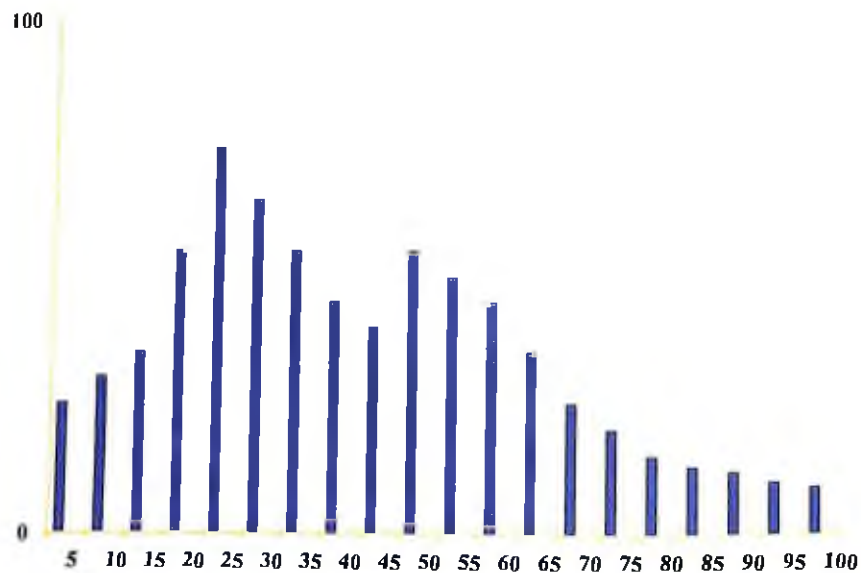


Рисунок 11. Распределение пациентов с ЛГМ в зависимости от возраста.

В структуре онкологической заболеваемости лимфома Ходжкина занимает 9-10-е место. Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной тканей в РФ в 2014 г. составил 16,0 на 100 тыс. населения, в том числе лимфомой Ходжкина - 2,2. Городские жители болеют приблизительно в 1,5 раза чаще, чем сельское население. Лимфомой Ходжкина заболевают в любом возрасте, но 1-й пик заболеваемости приходится на 20-30 лет; 2-й пик отмечается после 60 лет. Мужчины болеют несколько чаще женщин. Уровень заболеваемости мужского населения выше в 1,5-2 раза в детском возрасте и в возрастной группе старше 40 лет.

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в мире различна. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в Северной Америке, Западной Европе, Австралии (рис. 2, 12.).



Рисунок 12. Эпидемиология лимфомы Ходжкина в странах мира

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Одной из ведущих теорий возникновения лимфомы Ходжкина является – инфекционная. Основным аргумент, выдвигаемый в пользу инфекционной природы лимфомы Ходжкина, базируется на эпидемиологическом анализе частоты заболеваемости в разных регионах. В группу повышенного риска включают однояйцевых близнецов в случае заболевания одного из них, ближайших родственников больных и лиц, перенесших инфекционный мононуклеоз. Инфекция в раннем детстве может привести к иммунизации без проявления признаков заболевания, в более поздние сроки - к развитию лимфомы Ходжкина. О значении генетических факторов в этиологии заболевания можно судить на основании частоты выявления определенных HLA-антигенов, в первую очередь у идентичных близнецов.

Другая теория основывается на вирусном поражении Т-лимфоцитов. Повышение спонтанной трансформации и появление

гипербазофильных клеток в периферической крови могут служить признаком иммунной защиты сенсibilизированных лимфоцитов от генетически чужеродных, пораженных вирусом клеток. Аналогичным образом объясняется цитотоксическое действие лимфоцитов, полученных от пациентов с болезнью Ходжкина, на культивируемые клетки Березовского-Рид-Штернберга и сходную топографию этих клеток и лимфоцитов в организме. Циркулирующие иммунные комплексы с помощью антител адсорбируются преимущественно на этих клетках. Таким образом, феномен злокачественной трансформации фагоцитарной системы находится в центре внимания исследователей, однако вопрос о природе Т-клеточных нарушений остается открытым. Супрессорный эффект приписывают злокачественно трансформированным макрофагам.

Примечательно, что происхождение клетки Березовского-Рид-Штернберга до сих пор окончательно не установлено. Вероятнее всего, эта клетка происходит из Т- и В-лимфоцитов. Некоторые авторы указывали, что злокачественные клетки при лимфогранулематозе могут происходить из моноцитарно-гистиоцитарно-макрофагального клона. При ЛГМ нарушается структура лимфатических узлов; соединительнотканые тяжи, разрастаясь непосредственно от капсулы, пронизывают ткань лимфатического узла, превращая его в гранулему. Клеточный состав представлен В-лимфоцитами на разных стадиях созревания, Т-лимфоцитами с фенотипом Т-хелперов и Т-супрессоров. При ЛГМ особое диагностическое значение приобретает обнаружение одноядерных клеток Ходжкина, являющихся промежуточным звеном при трансформации в многоядерные клетки Березовского-Рид-Штернберга. S. Rorrot (1992) указывает на изменение кариотипа у 30% больных лимфогранулематозом. Отмечено также, что частота изменения кариотипа различна при разных гистологических вариантах лимфогранулематоза.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В норме лимфоидные клетки сконцентрированы в лимфатических узлах и других лимфоидных тканях (лимфатическое глоточное кольцо Вальдейера, включающее в себя глоточную, язычную и

небную миндалину; тимус (вилочковая железа); пейеровы бляшки в тонкой кишке; селезенка; красный костный мозг) (рис. 13).

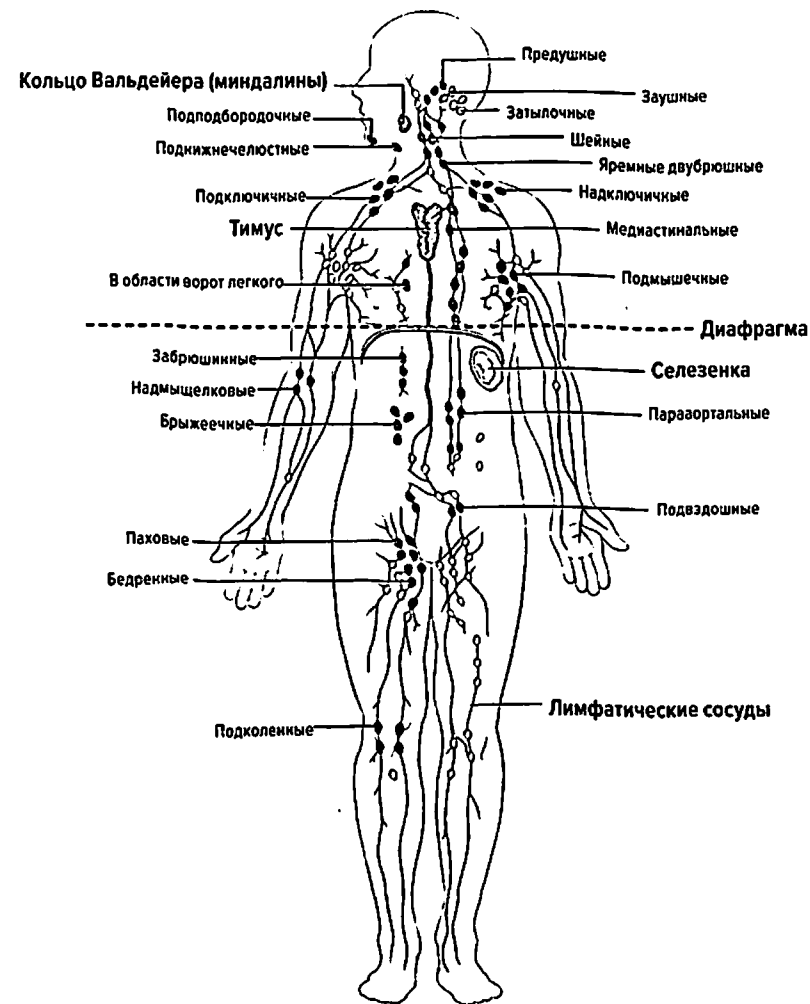


Рисунок 13. Органы лимфатической системы: лимфатические узлы и лимфоидные ткани.

Гистологическая классификация лимфомы Ходжкина

Диагноз лимфомы Ходжкина может быть установлен только на основании гистологического исследования, после биопсии

лимфатического органа или узла. Доказательством наличия ЛГМ является обнаружение клеток Березовского-Рид-Штернберга.

В соответствии с Международной морфологической классификацией (Raje Classification) различают 4 классических варианта ЛГМ:

- **Классический (лимфогистиоцитарный) вариант** - характеризуется преобладанием лимфоцитов в лимфатическом узле.
- **Нодулярный склероз** – характеризуется образованием тяжёлой соединительной ткани, пронизывающих лимфатический узел и нарушающих его структуру.
- **Смешанно-клеточный вариант** – характеризуется наличием всех видов лейкоцитов, очагами фиброза и некроза (*местного омертвления ткани лимфоузла*).
- **Лимфоидное истощение** – характеризуется полным замещением лимфатических узлов фиброзной тканью, наличием большого количества опухолевых клеток, а также уменьшением или полным отсутствием нормальных лимфоцитов.

Определение гистологического варианта важно для назначения адекватного лечения и прогнозирования дальнейшего течения заболевания.

В основе классификации лимфоидных лейкозов, лимфом и лимфогранулематоза лежит морфология опухолевых клеток. В последней трети XX столетия было разработано множество морфологических классификаций. В числе самых известных - классификация FAB острых лейкозов, Рабочая классификация лимфом, Кильская классификация лимфом, Райская классификация лимфогранулематоза. Классификация лимфоидных опухолей REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms - Пересмотренная Европейско-американская классификация) объединяет все нозологические единицы. Эта классификация учитывает гистологические, иммунологические и цитогенетические особенности нозологических единиц (таблица 2). Острые и хронические лимфоидные лейкозы и лимфомы сгруппированы в соответствии с их предполагаемыми нормальными предшественниками: В-лимфоцитами и Т-лимфоцитами различных стадий дифференцировки, а также НК-лимфоцитами.

| Гистологический вариант | Частота, % | Патогистология | |
|----------------------------|------------|---|--|
| | | Клетки Рид—Штернберга | Состав реактивной клеточной популяции, другие характерные признаки |
| Лимфоидное преобладание | 2-10 | Встречаются редко | Преобладают лимфоциты |
| Нодулярный склероз | 40-80 | Часто встречаются так называемые лакунарные клетки Рид—Штернберга | Лимфоциты (очаговые скопления); соединительная ткань делит лимфоузлы на отдельные участки — нодули |
| Смешанно-клеточный вариант | 20-40 | Многочисленные | Лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги |
| Лимфоидное истощение | 2—15 | Многочисленные, часто неправильной формы | Лимфоциты; волокна соединительной ткани расположены беспорядочно |

Классификация по стадиям.

Признаки интоксикации, их прогностическое значение

Распространенность опухолевого процесса определяется в соответствии с клинической классификацией, принятой в 1971 г. на конференции по злокачественным лимфомам (г. Анн-Арбор, США).

I стадия - поражение 1 лимфатической зоны (I) или локализованное поражение 1 экстралимфатического органа или ткани (IE) (рис. 14 а, б, в).

II стадия - поражение 2 лимфатических областей или более по одну сторону диафрагмы (II) (рис. 15 а, б) или локализованное поражение 1 экстралимфатического органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов с другими (или без них) лимфатическими областями по ту же сторону диафрагмы (IIE) (рис. 16 а, б).

III стадия - поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением 1 экстралимфатического органа или ткани (IIIE), с поражением селезенки (IIIS) или с сочетанным их поражением (IIIE + S) (рис. 17 а, б, в).

IV стадия - диссеминированное поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с поражением (или без него) лимфатических узлов; или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных лимфатических узлов (рис. 18 а, б).

Символом S обозначается поражение селезенки (стадии IS, IIS, IIIS); символом E - локализованное экстранодальное поражение (стадии IE, IIE, IIE). Символом B обозначается наличие одного или более из следующих симптомов: ночной профузный пот, повышение температуры выше 38 °С не менее трех дней подряд без признаков воспалительного процесса, потеря 10% массы тела за последние 6 мес; символом A - отсутствие указанных выше симптомов.

Симптомы интоксикации являются неблагоприятными прогностическими факторами у больных лимфомой Ходжкина.

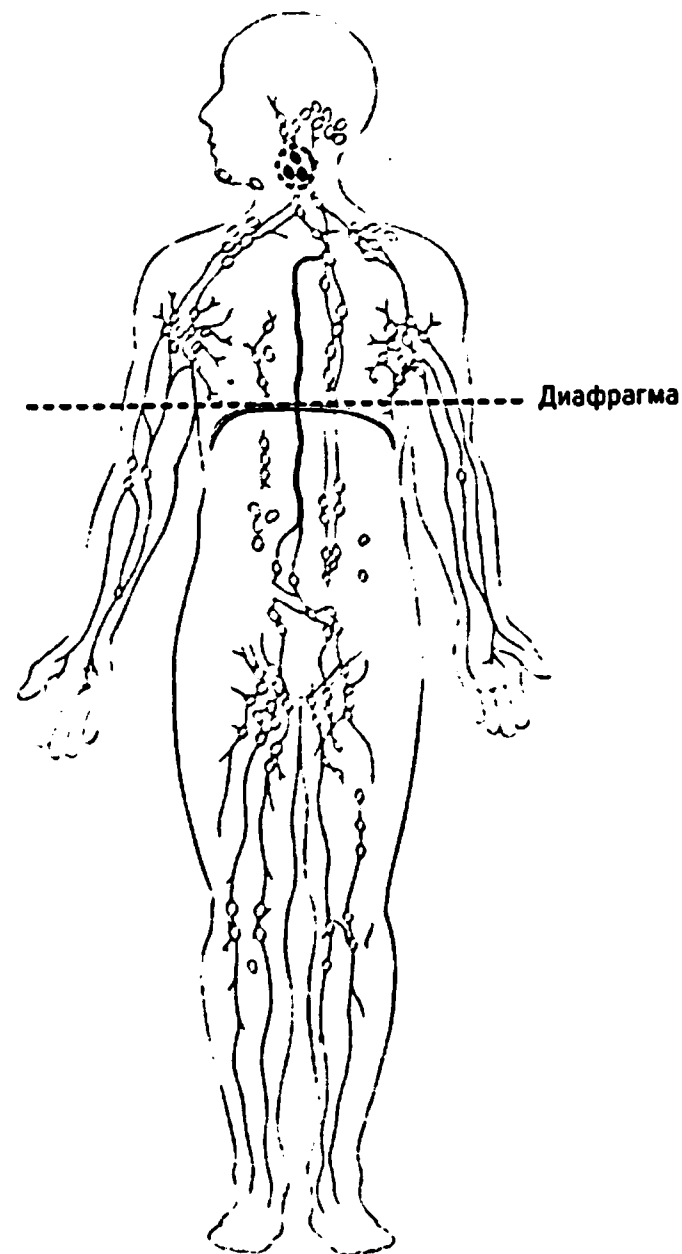


Рисунок 14а. Стадия I. К I стадии относится один очаг поражения лимфоидной ткани (например, одной группы лимфатических узлов, кольцо Вальдейера, тимуса или селезенки). На данном рисунке представлено поражение шейных лимфатических узлов слева.

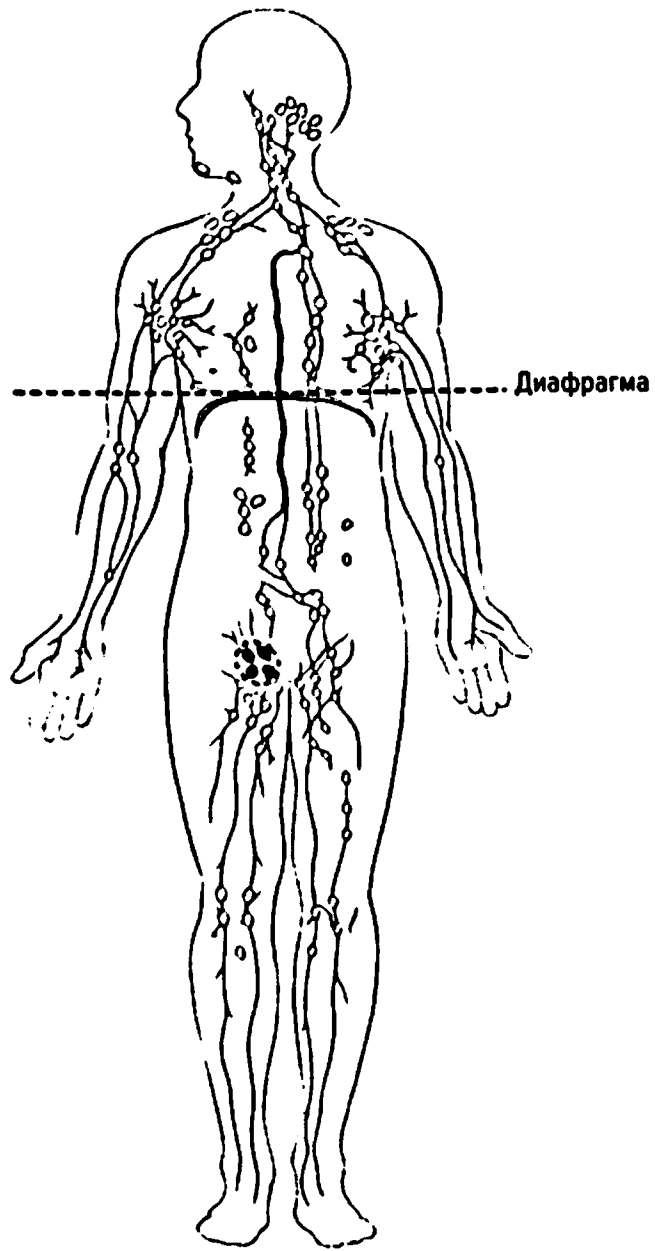


Рисунок 14б. Стадия I. К I стадии относится один очаг поражения лимфоидной ткани (например, одной группы лимфатических узлов, кольцо Вальдейера, тимуса или селезенки). На данном рисунке представлено поражение паховых лимфатических узлов справа.

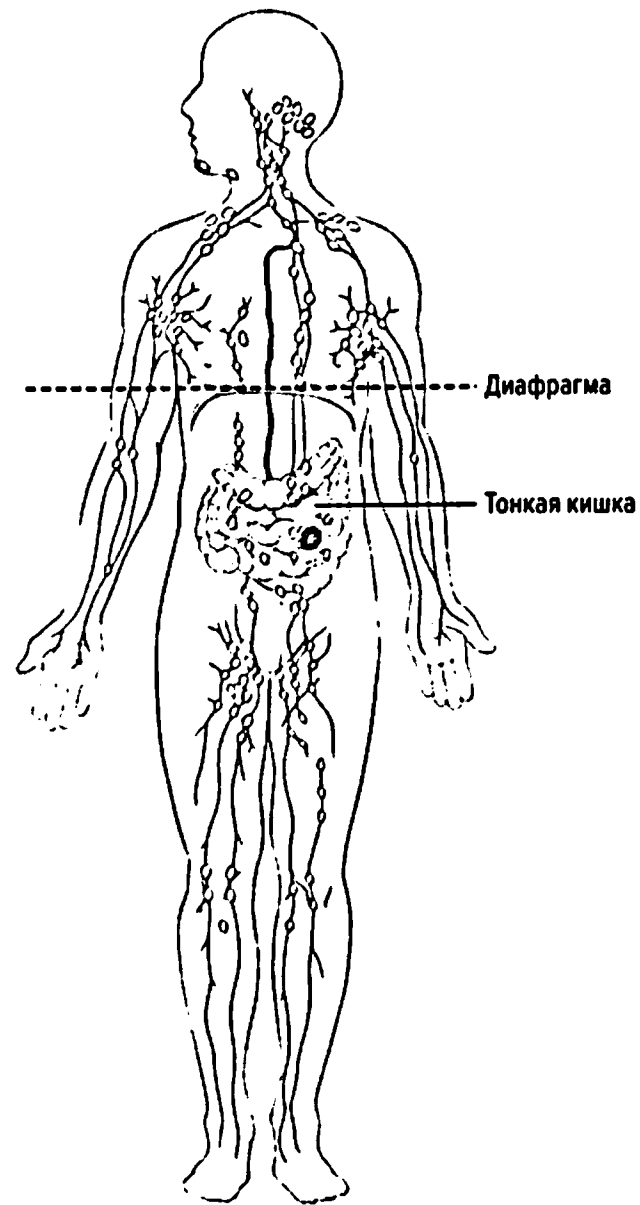


Рисунок 14в. Стадия IЕ. К IЕ стадии относится локализованное поражение одного экстралимфатического органа или очага без поражения лимфатических узлов (при лимфогранулематозе встречается редко). На данном рисунке представлено поражение тонкой кишки.

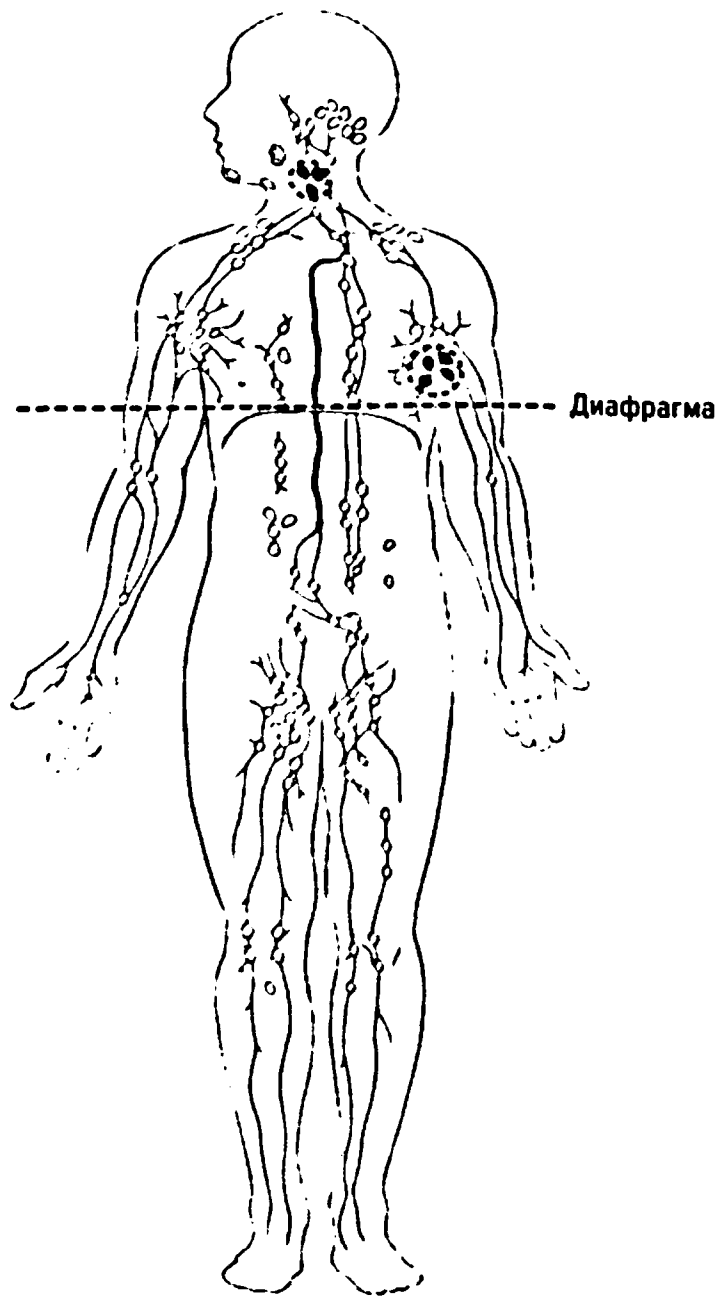


Рисунок 15а. Стадия II. Ко II стадии относится поражение двух и более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы. На данном рисунке представлено поражение шейных и подмышечных лимфатических узлов слева.

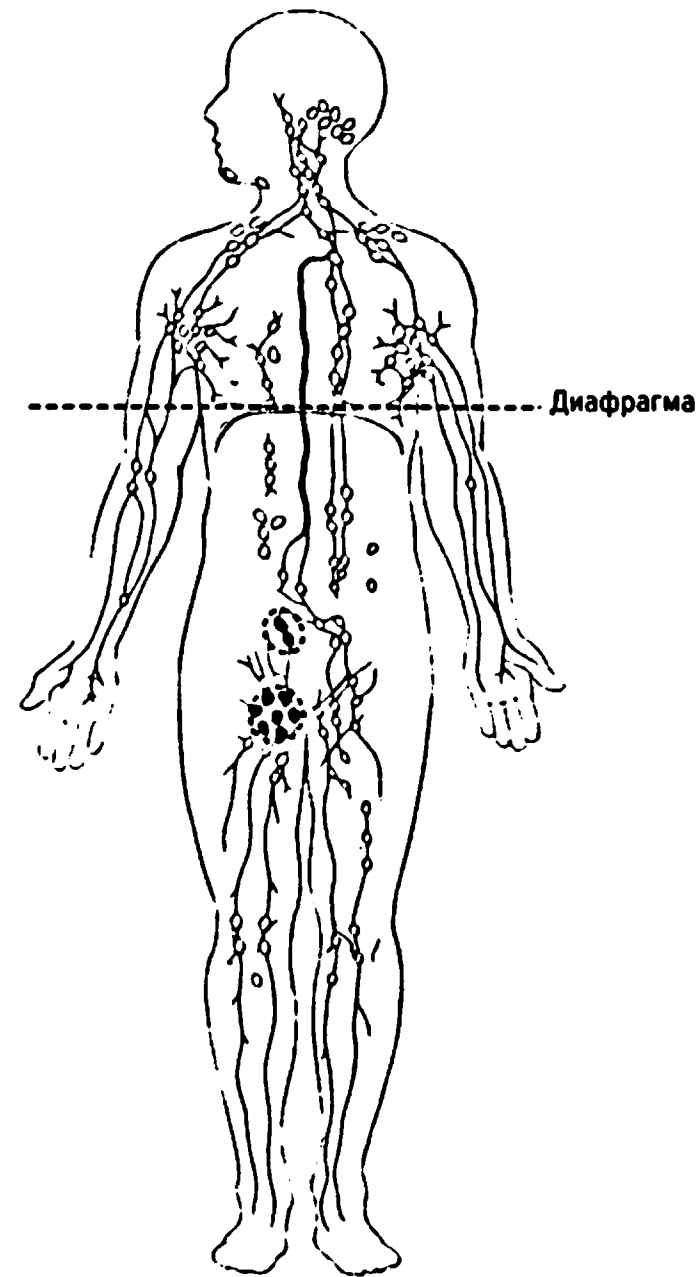


Рисунок 15б. Стадия II. Ко II стадии относится поражение двух и более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы. На данном рисунке представлено поражение подвздошных и паховых лимфатических узлов справа.

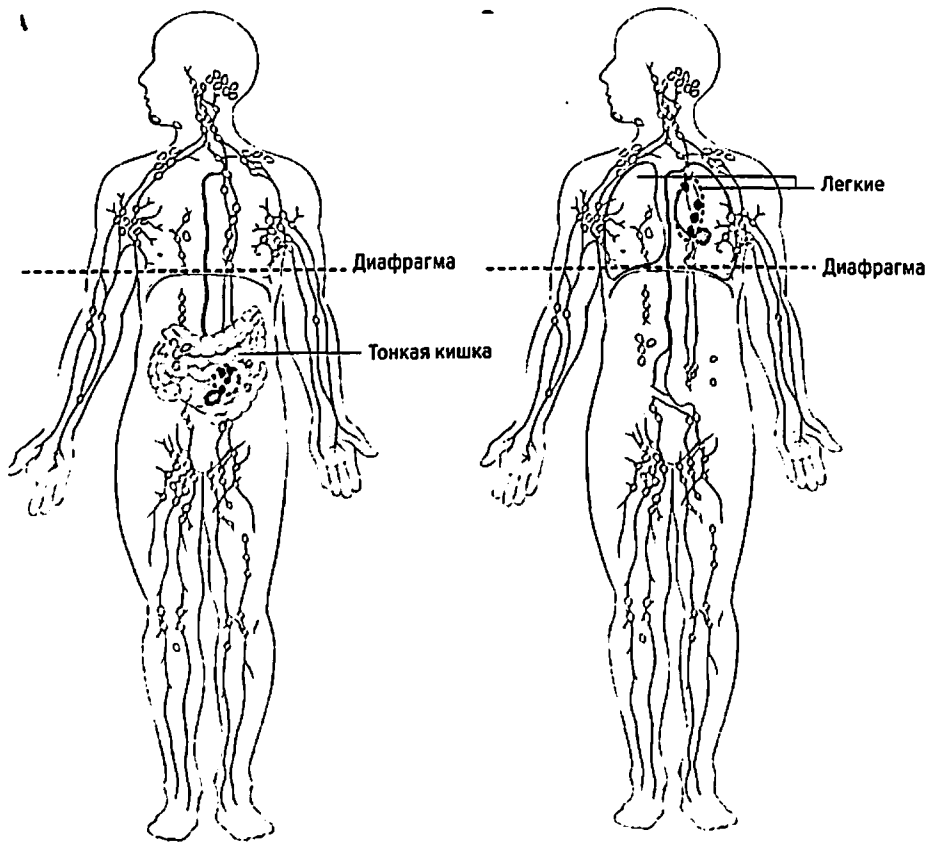


Рисунок 16а,б. Стадия IIЕ. Ко IIЕ стадии относится локализованное поражение экстралимфатического органа (очага) в сочетании с поражением регионарных лимфатических узлов с или без поражения других групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы.

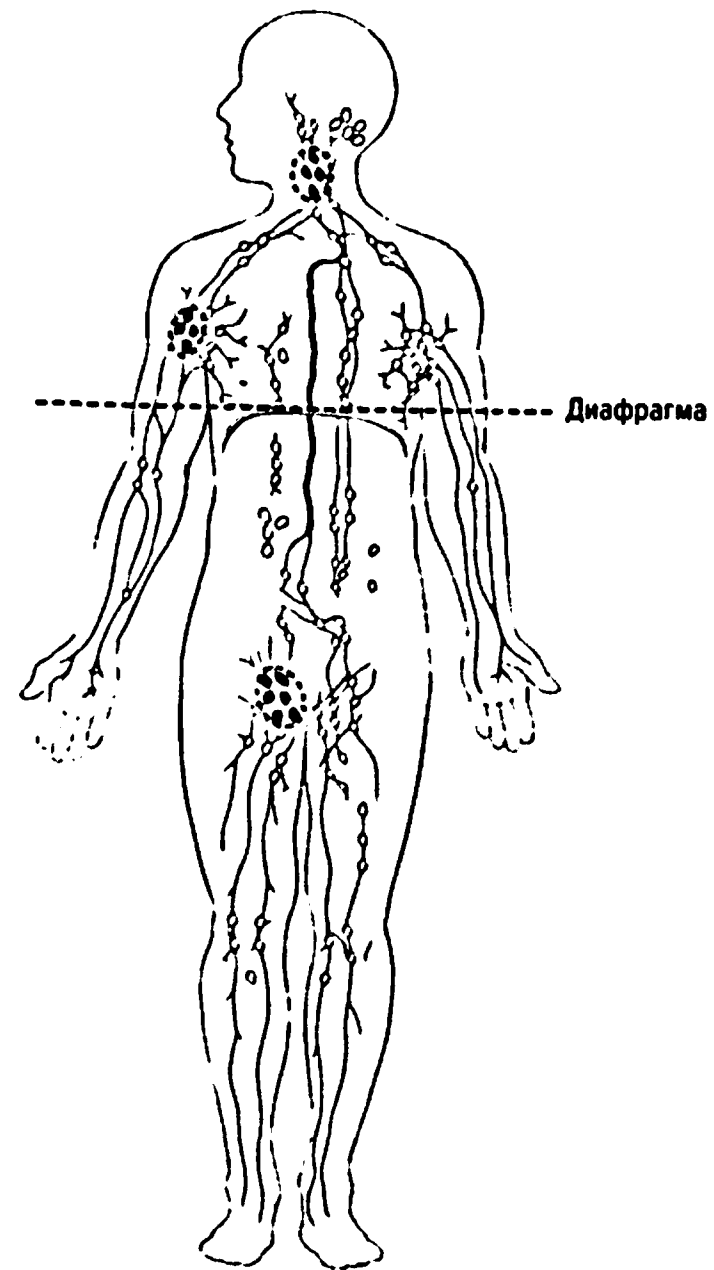


Рисунок 17а. Стадия III. К III стадии относится поражения лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы. На данном рисунке представлено поражение подмышечных и паховых лимфатических узлов справа.

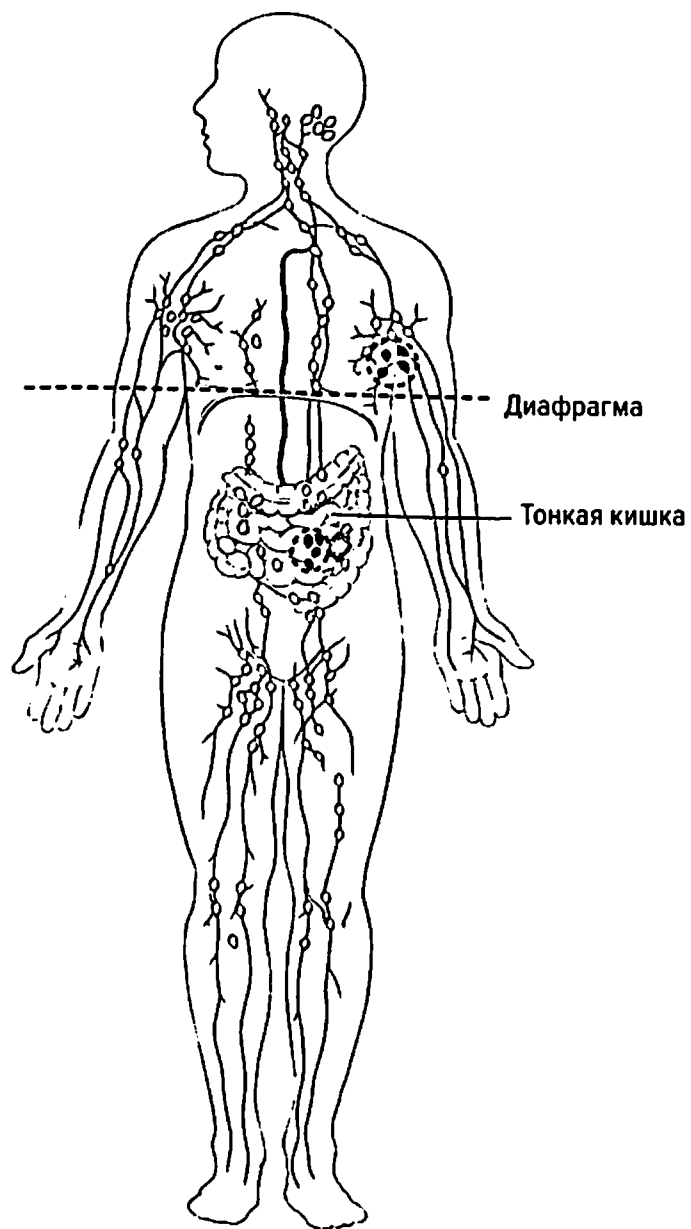


Рисунок 17б. Стадия III E. К III E стадии относится поражения лимфатических узлов с другой стороны диафрагмы относительно экстралимфатического распространения в сочетании с поражением регионарных лимфатических узлов. На данном рисунке представлено поражение тонкой кишки и лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы.

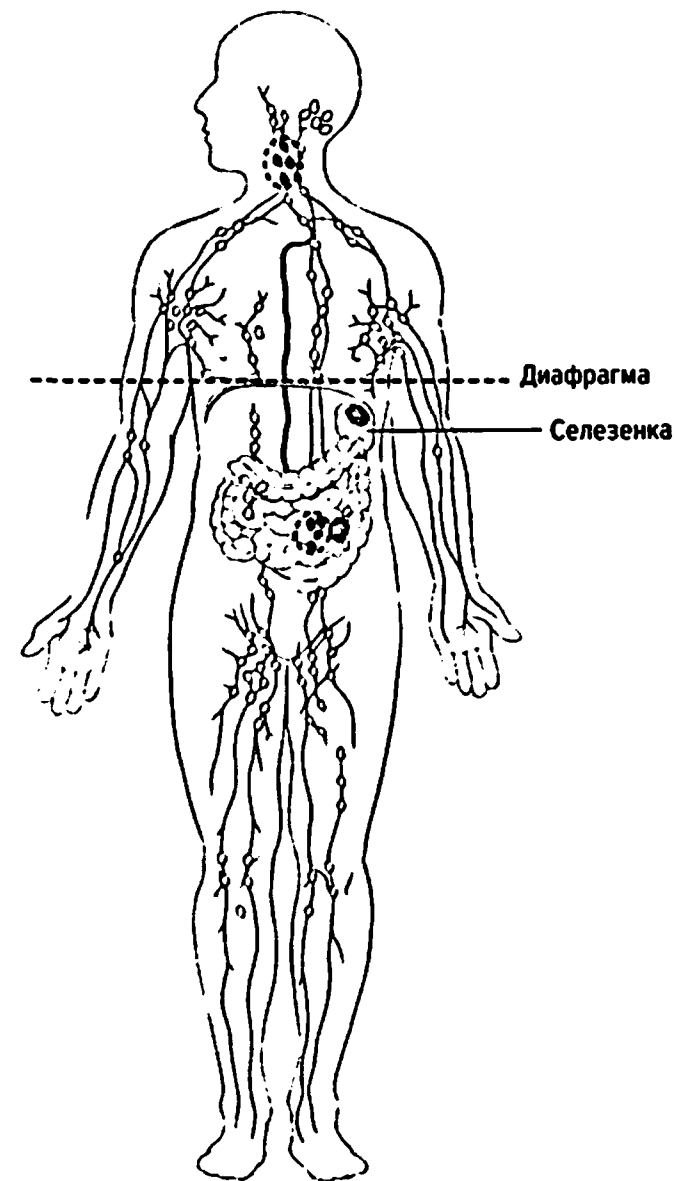


Рисунок 17в. Стадия III E, S. К III, S стадии относится поражения лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы в сочетании с поражением селезенки. Стадия III E, S характеризуется поражением лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы в сочетании с поражением экстралимфатического органа и селезенки (представлено на рисунке). Поражение селезенки обозначается буквой «S».

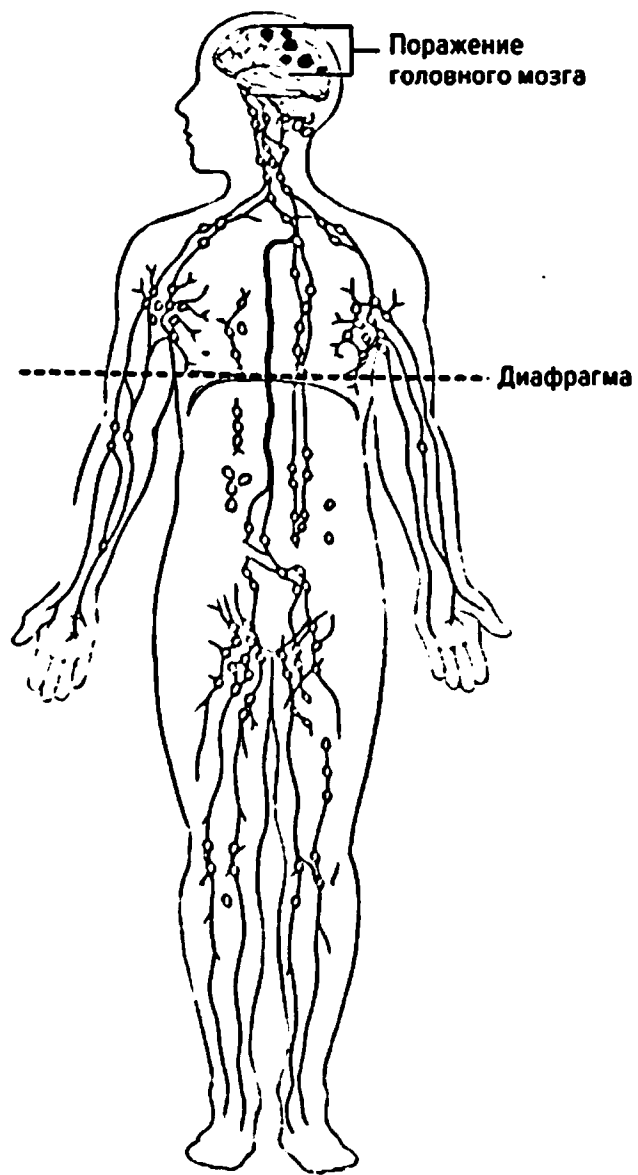


Рисунок 18а. Стадия IV. К IV стадии относится диффузное или диссеминированное поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. На рисунке представлено диффузное поражение головного мозга

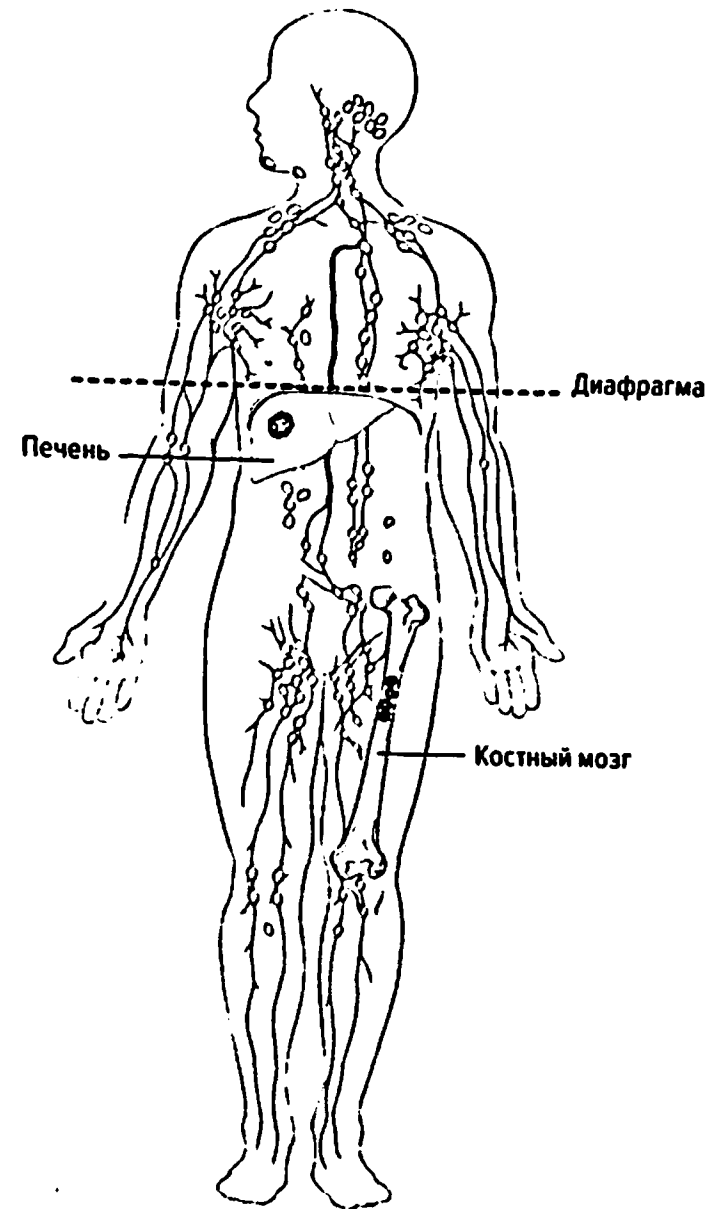


Рисунок 18б. Стадия IV. К IV стадии относится поражение печени, либо костного мозга, либо легких (не за счет прямого распространения из соседнего очага), либо спинномозговой жидкости. На рисунке представлены поражение печени и костного мозга.

Таблица 3.

Органы лимфатической системы, расположенные выше и ниже уровня диафрагмы

| Выше уровня диафрагмы | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Кольцо Вальдейера (небные миндалины, глоточная миндалина, язычная миндалина) ○ Тимус ○ Подбородочные ○ Поднижнечелюстные ○ Предушные ○ Заушные ○ Затылочные | <ul style="list-style-type: none"> ○ Шейные ○ Яремные двубрюшные ○ Надключичные ○ Подключичные ○ Медиастинальные ○ В области ворот легкого ○ Подмышечные ○ Надмышечковые |
| Ниже уровня диафрагмы | |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Селезенка ○ Параортальные ○ Брыжеечные ○ Забрюшинные | <ul style="list-style-type: none"> ○ Подвздошные ○ Паховые ○ Бедренные ○ Подколенные |

Кроме изложенного выше, различают также клиническую (CS) и патологическую (PS) стадии. Клиническую стадию устанавливают в результате подробного клинического обследования и биопсии лимфатического узла (или ткани). Патологическая стадия подразумевает морфологическое подтверждение каждой локализации поражения, установленной в результате применения хирургических процедур: биопсии костного мозга, печени, а также лапаротомии со спленэктомией.

Для выбора тактики лечения больных лимфомой Ходжкина используется группа прогностических факторов, обозначаемых как благоприятные и неблагоприятные.

К неблагоприятным прогностическим факторам относят:

- ✓ наличие массивных, диаметром более 5 см, лимфатических узлов, сливающихся в конгломераты;
- ✓ расширение тени средостения на рентгенограммах увеличенными лимфатическими узлами более чем на $\frac{1}{3}$ диаметра грудной клетки в самом широком ее месте (МТИ >0,35);
- ✓ массивное поражение селезенки;
- ✓ поражение трех зон лимфатических узлов или более;
- ✓ ускорение СОЭ >30 мм/ч - при стадии В и СОЭ >50 мм/ч при стадии А;
- ✓ возраст старше 40 лет;
- ✓ экстранодальное поражение в пределах, обозначаемых символом Е;
- ✓ смешанно-клеточный вариант и лимфоидное истощение.

Наличие одного или нескольких из перечисленных выше признаков служит основанием для отнесения больного в группу с неблагоприятным прогнозом. Остальные пациенты, как и все больные с I патологической стадией лимфогранулематоза, относятся к группе с благоприятным прогнозом.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническое течение заболевания зависит от локализации первичного очага, степени вовлечения в процесс близлежащих органов и морфологического варианта заболевания. Заболевание чаще начинается с увеличения одного или нескольких лимфатических узлов шейно-надключичной, подмышечной или паховой области (рис. 19).

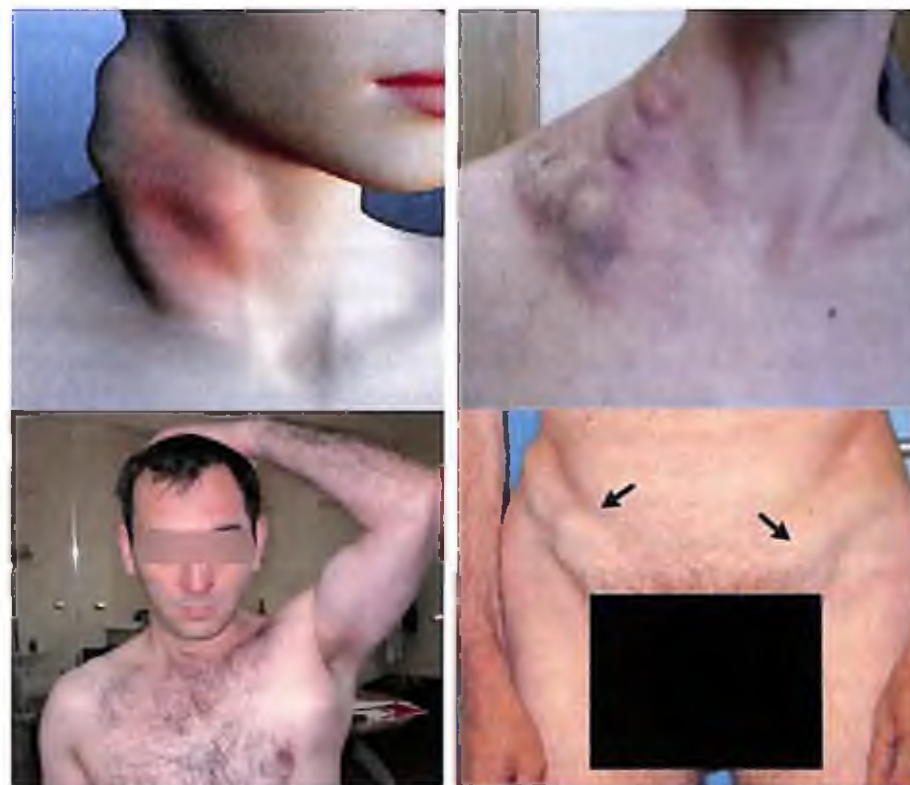


Рисунок 19. Лимфома Ходжкина. Поражение шейных (а), надключичных (б), подмышечных (в) и паховых лимфатических узлов (г).

При длительном анамнезе лимфатические узлы могут достигать огромных размеров, сливаться в конгломераты. При поражении лимфатических узлов средостения могут отмечаться одышка, кашель, одутловатость лица, синдром ВПВ. При локализации процесса в забрюшинных и мезентериальных лимфатических узлах могут появляться боли в животе, отек нижних конечностей.

Дифференциальную диагностику лимфомы Ходжкина проводят с лимфаденитом и лимфаденопатией различной этиологии. Бактериальный лимфаденит возникает в ответ на инфекцию и может наблюдаться при различных заболеваниях, таких, как СПИД, туберкулез и др. Протозойный (при токсоплазмозе) и грибковый (при актиномикозе) лимфаденит встречается относительно редко. Возможна вирусная природа лимфаденитов при инфекционном мононуклеозе, гриппе, краснухе. Лимфаденит может быть локальным, чаще в области ворот инфекции (при гриппе, ангине), или генерализованным (при сепсисе). Гистологическая структура лимфатического узла при реактивных лимфаденитах сохраняет нормальные его элементы.

Первым и постоянным проявлением лимфогранулематоза является увеличение одной или нескольких групп лимфатических узлов, происходящее на фоне полного благополучия. Обычно в первую очередь поражаются подчелюстные и шейные лимфоузлы (*наблюдается более чем в половине случаев*), однако возможно первичное поражение подмышечных, паховых или любой другой группы лимфатических узлов. Они увеличиваются (*могут достигать гигантских размеров*), становятся плотноэластической консистенции, обычно безболезненны, легко смещаются под кожей (*не спаяны с окружающими тканями*). В дальнейшем процесс распространяется сверху вниз, поражая лимфоузлы грудной клетки, живота, органов таза, нижних конечностей. Поражение периферических лимфатических узлов обычно не сопровождается ухудшением самочувствия больного, пока их размеры не увеличатся настолько, что начнут сдавливать соседние ткани и органы, что приведет к появлению соответствующих симптомов.

Наиболее частыми проявлениями увеличения лимфоузлов при лимфогранулематозе могут быть:

- **Кашель.** Появляется при сдавливании бронхов и возникает в результате раздражения кашлевых рецепторов. Обычно

кашель сухой, мучительный, не купируется обычными противокашлевыми препаратами.

- **Одышка.** Чувство нехватки воздуха может возникать в результате сдавливания непосредственно легочной ткани либо трахеи и крупных бронхов, что затруднит прохождение воздуха в легкие и обратно. В зависимости от выраженности сдавливания дыхательных путей одышка может появляться при физических нагрузках различной интенсивности или даже в покое.
- **Нарушение глотания.** Увеличенные внутригрудные лимфатические узлы могут сдавливать просвет пищевода, препятствуя прохождению пищи по нему. Вначале затрудняется глотание твердой и грубой пищи, а в конечном итоге (*при выраженном сдавливании пищевода*) – и жидкой пищи.
- **Отеки.** Венозная кровь от всего организма собирается в верхней и нижней полых венах (*от верхней и нижней половин тела соответственно*), которые впадают в сердце. При сдавливании полых вен происходит повышение венозного давления во всех органах, кровь от которых оттекает в нее. В результате этого часть жидкости выходит из сосудистого русла и пропитывает окружающие ткани, образуя отек. Сдавливание верхней полых вен может проявляться отеками лица, шеи, рук. Сдавливание нижней полых вен характеризуется отеками ног и увеличением внутренних органов (*печени, селезенки*) в результате нарушения оттока крови из них.
- **Нарушение пищеварения.** Сдавливание определенных участков кишечника приводит к более длительному нахождению пищи в нем, что может проявляться вздутием живота, запорами, чередующимися с диареей (*поносом*). Кроме того, при сдавливании сосудов, доставляющих кровь к стенкам кишечника, может развиваться их некроз (*отмирание тканей*). Это приведет к возникновению острой кишечной непроходимости, требующей срочного хирургического вмешательства.
- **Поражение нервной системы.** Довольно редкое явление при лимфогранулематозе. Обусловлено, в основном, сдавливанием спинного мозга увеличенными лимфатическими узлами, что может привести к нарушению чувствительности и двигательной активности в определенных участках тела (*чаще в ногах, руках*).
- **Поражение почек.** Также довольно редкий симптом лимфомы Ходжкина, обусловленным увеличением лимфатических узлов

поясничной области и сдавливанием почечной ткани. Если поражается одна почка, клинические проявления могут отсутствовать, так как вторая будет функционировать нормально. При выраженном двустороннем разрастании лимфатических узлов могут поражаться оба органа, что приведет к развитию почечной недостаточности.

Симптомы, обусловленные поражением внутренних органов

Как и любое опухолевое заболевание, лимфома Ходжкина склонна к метастазированию, то есть к миграции опухолевых клеток в любые ткани организма (*с развитием в них описанных выше патологических реакций и формированием гранулем*).

Проявлениями поражения внутренних органов могут быть:

- **Увеличение печени (гепатомегалия).** Поражение данного органа наблюдается более чем у половины больных. Развитие патологических процессов в печени приводит к увеличению ее в размерах. Разрастающиеся гранулемы постепенно вытесняют нормальные клетки печени, что приводит к нарушению всех функций органа.
- **Увеличение селезенки (спленомегалия).** Данный симптом встречается примерно у 30% больных лимфогранулематозом и характерен для поздних стадий заболевания. Увеличенная селезенка плотной консистенции, безболезненна и обычно не доставляет пациенту каких-либо неудобств.
- **Нарушение кроветворения в костном мозге.** При заселении костных полостей опухолевыми клетками может произойти постепенное вытеснение нормальной ткани красного костного мозга, что приведет к нарушению его кроветворной функции. Результатом данного процесса может стать развитие апластической анемии, которая характеризуется уменьшением количества всех клеточных элементов крови.
- **Поражение костной системы.** Кроме нарушения кроветворной функции костного мозга метастазы опухоли могут приводить к повреждению самой костной ткани. В результате этого нарушается структура и прочность костей, что может проявляться болями в пораженной области и патологическими переломами (*возникающими при действии*

минимальных нагрузок). Наиболее часто поражаются тела позвонков, грудина, кости таза, более редко – ребра, длинные трубчатые кости рук и ног.

- **Поражение легких.** Отмечается в 10 – 15 % случаев и чаще всего обусловлено прорастанием патологического процесса из увеличенных лимфатических узлов. Как правило, вначале это не сопровождается какими-либо симптомами. На поздних стадиях заболевания при массивном поражении легочной ткани могут появляться одышка, кашель и другие проявления дыхательной недостаточности.
- **Кожный зуд.** Данный симптом обусловлен увеличением количества лейкоцитов во всех лимфоузлах и других органах. При разрушении данных клеток из них выделяется множество биологически активных веществ, некоторые из которых (*гистамин*) приводят к появлению чувства жжения и боли в определенной области кожи. На поздних стадиях заболевания зуд также может быть обусловлен повышением концентрации билирубина в крови (*происходит при нарушении оттока желчи из печени*).

Перечисленные симптомы являются наиболее частыми и важными с точки зрения диагностики и лечения лимфомы Ходжкина. Однако специфические гранулемы при лимфогранулематозе могут образовываться практически в любом органе человека, нарушая его строение и функцию, что может проявляться самыми разнообразными симптомами.

Лимфогранулематоз, как и все опухолевые заболевания, приводит к нарушению приспособительных реакций и общему истощению организма, что характеризуется наличием ряда симптомов.

Системными проявлениями лимфогранулематоза могут быть:

- **Повышение температуры тела.** Является одним из наиболее специфичных проявлений заболевания. Обычно отмечается волнообразное повышение температуры до 38 – 40°C, которое сопровождается мышечными болями, ознобом (*чувством холода и дрожью*) и может длиться до нескольких часов. Снижение температуры происходит довольно быстро и всегда сопровождается обильным потоотделением. Обычно приступы повышения температуры регистрируются раз в несколько дней,

однако, по мере прогрессирования заболевания интервал между ними укорачивается.

- **Слабость и повышенная утомляемость.** Данные симптомы обычно проявляются на III – IV стадиях заболевания. Их возникновение обусловлено как непосредственно ростом и развитием опухолевых клеток (*которые потребляют большую долю питательных веществ из запасов организма*), так и активацией (*с последующим истощением*) защитных систем организма, направленных на борьбу с опухолью. Больные вялые, постоянно сонные, плохо переносят любые физические нагрузки, часто нарушается концентрация внимания.
- **Снижение веса.** Патологическим считается снижение веса человека более чем на 10% от исходной массы тела за 6 месяцев. Данное состояние характерно для терминальных стадий лимфогранулематоза, когда происходит истощение организма и развивается недостаточность множества внутренних органов. Вначале исчезает подкожно-жировая клетчатка в области рук и ног, затем в области живота, лица и спины. В терминальных стадиях происходит уменьшение мышечной массы. Усиливается общая слабость, вплоть до полной утраты способности к самообслуживанию. Истощение резервных систем организма и нарастающая функциональная недостаточность внутренних органов могут привести к смерти больного.
- **Частые инфекции.** Из-за нарушения иммунной системы, а также в результате общего истощения защитный резервов, организм человека оказывается беззащитным перед множеством патогенных микроорганизмов окружающей среды. Данное состояние усугубляется применением химиотерапии и радиотерапии (*которые используются в лечении заболевания*). При лимфогранулематозе могут развиваться вирусные заболевания (*ветряная оспа, вызываемая вирусом опоясывающего герпеса*), грибковые (*кандидоз, криптококковый менингит*) и бактериальные инфекции (*пневмония и другие*).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ЛГМ – довольно сложный процесс, что связано с неспецифичностью большинства симптомов заболевания. Именно

этим обусловлена поздняя постановка диагноза в большинстве случаев и запоздалое начало лечения, которое на последних стадиях заболевания не всегда эффективно. Диагностика и лечение лимфогранулематоза проводится в стационаре. Кроме тщательного исследования симптомов заболевания врач-онколог, врач-гематолог может назначить ряд дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих подтвердить или опровергнуть диагноз.

В диагностике ЛГМ применяются:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- инструментальные методы обследования;
- пункция костного мозга;
- гистологическое исследование лимфатических узлов;
- иммунофенотипирование лимфоцитов.

Общий анализ крови

Данное исследование позволяет довольно быстро и точно определить изменения в составе периферической крови, которые могут быть вызваны как самим опухолевым процессом, так и его осложнениями. Производится анализ клеточного состава крови пациента, оцениваются форма и размеры каждого вида клеток, их процентное соотношение. Важно отметить, что при лимфогранулематозе в периферической крови не наблюдается специфических изменений, позволяющих подтвердить диагноз данного заболевания, поэтому ОАК назначается преимущественно с целью определения функционального состояния различных органов и систем организма.

Процедура взятия крови. Забор биоматериала производится утром, натощак. Перед сдачей крови на анализ необходимо воздержаться от тяжелых физических нагрузок, курения и приема алкоголя. По возможности следует исключить внутримышечное введение любых медикаментов.

Для общего анализа может быть использована:

- капиллярная кровь (*из пальца*);
- венозная кровь.

Техника забора капиллярной крови:

- Медсестра в стерильных перчатках дважды обрабатывает место укола ватным шариком, смоченным в 70% растворе спирта (чтобы предотвратить занесение инфекции).
- Специальной иглой-скарификатором производится прокол кожи на боковой поверхности кончика пальца (где более развита капиллярная сеть).
- Первая капля крови удаляется сухим ватным тампоном.
- В градуированную стеклянную трубку набирается необходимое количество крови (трубка не должна прикасаться к раневой поверхности).
- После забора крови к месту укола прикладывается чистый ватный шарик, также смоченный в спирте (на 2 – 3 минуты).

Техника забора венозной крови:

- Пациент садится на стул и кладет руку на его спинку так, чтобы локтевой сустав оказался в максимально разогнутом положении.
- На 10 – 15 см выше локтевой области накладывается резиновый жгут (это способствует наполнению вен кровью и облегчает проведение процедуры).
- Медсестра определяет расположение вены, из которой будет брать кровь.
- Место укола дважды обрабатывается ватным шариком, пропитанным 70% спиртовым раствором.
- Одноразовым шприцем производится прокол кожи и подкожной вены. Игла должна располагаться под углом около 30° к поверхности кожи, ее острие должно быть направлено в сторону плеча (такое введение иглы препятствует образованию тромбов в вене после выполнения процедуры).
- После того как игла окажется в вене, медсестра сразу снимает жгут и медленно оттягивает поршень шприца, набирая нескольких миллилитров венозной крови (темно-вишневого цвета).
- После забора необходимого количества крови к коже в месте укола прижимается спиртовой ватный тампон, и игла извлекается.
- Пациента просят согнуть руку в локте (это способствует скорейшей остановке кровотечения) и посидеть в коридоре 10 – 15 минут, так как после выполнения процедуры возможно головокружение.

Исследование крови в лаборатории. Несколько капель полученной крови переносится на предметное стекло, окрашивается специальными красителями и исследуется под микроскопом. Это позволяет определить форму и размеры клеток. Другая часть биоматериала помещается в специальный гематологический анализатор (данные аппараты имеются в большинстве современных лабораторий), который в автоматическом режиме определяет количественный и качественный состав исследуемой крови. Микроскопическое исследование крови при лимфогранулематозе малоинформативно. Выявить опухолевые клетки в мазке периферической крови удастся в исключительно редких случаях (табл. 4.).

Таблица 4.

Изменения в общем анализе крови при лимфогранулематозе

| Исследуемый показатель | Что обозначает | Норма | Возможные изменения при ЛГМ |
|-----------------------------------|--|--|---------------------------------|
| Количество эритроцитов (RBC) | Анемия может наблюдаться на III-IV стадиях заболевания в результате метастатического поражения красного костного мозга. Другой причиной анемии может быть лучевая и химиотерапия. | М: 4,0 – 5,0 x 10 ¹² /л. Ж: 3,5 – 4,7 x 10 ¹² /л. | В норме или снижено. |
| Общий уровень гемоглобина (HGB) | Уменьшение концентрации гемоглобина может отмечаться одновременно с уменьшением общего количества эритроцитов. | М: 130 – 170 г/л. Ж: 120 – 150 г/л. | В норме или снижен. |
| Количество ретикулоцитов (RET) | При нарушении процессов кроветворения в костном мозге, количество данных клеток в крови может снижаться. | М: 0,24 – 1,7%. Ж: 0,12 – 2,05%. | В норме или несколько снижено. |
| Количество тромбоцитов (PLT) | Тромбоциты образуются в красном костном мозге, поэтому на поздних стадиях заболевания их концентрация в крови также может снижаться. | 180 – 320 x 10 ⁹ /л. | В норме или снижено. |
| Общее количество лейкоцитов (WBC) | Повышение общего количества лейкоцитов может отмечаться уже на II стадии заболевания. Однако данный показатель сам по себе мало информативен, поэтому необходима оценка развернутой лейкоцитарной формулы, в которой отображается процентное соотношение отдельных видов лейкоцитов. | 4,0 – 9,0 x 10 ⁹ /л. | Более 4,0 x 10 ⁹ /л. |
| Количество базофилов (BA) | Базофилы мигрируют к опухолевым клеткам и выделяют биологически активные вещества, поддерживая, таким образом, воспалительный процесс. | 0 – 1%. | Более 1%. |

| | | | |
|--|---|--|---|
| Количество эозинофилов (ЕО) | Эозинофилы участвуют в уничтожении раковых клеток, а также в процессе очищения организма от различных токсинов. При ЛГМ количество эозинофилов повышается по мере прогрессирования заболевания, особенно при наличии системных проявлений. | 0,5 – 5%. | Более 5%. |
| Количество нейтрофилов (NEUT) | Непосредственно опухолевый процесс не приводит к нейтрофилии (<i>увеличению количества нейтрофилов в крови</i>). Концентрация данных клеток может повышаться в поздних стадиях заболевания, когда нарушаются защитные функции организма и присоединяются различные инфекции. | <i>Сегментоядерные формы:</i> 42 – 72%. | Повышено на III – IV стадиях заболевания. Увеличение % содержания палочкоядерных форм (<i>сдвиг влево</i>). |
| Количество моноцитов (MON) | Моноциты (<i>превращающиеся в тканевые макрофаги</i>) принимают непосредственное участие в формировании гранулем, поэтому их концентрация в крови будет зависеть от выраженности и распространенности опухолевого процесса в организме. | 3 – 11%. | Значительно выше нормы. |
| Количество лимфоцитов (LYM) | ЛГМ характеризуется снижением общего числа лимфоцитов в периферической крови. Причины: <ul style="list-style-type: none"> • нарушение кроветворения в костном мозге (<i>в результате метастазирования в него опухолевых клеток</i>). • усиленное разрушение лимфоцитов, обусловленное тем, что защитные системы организма, направленные на уничтожение опухолевых клеток, могут разрушать и нормальные лимфоциты. | 19 – 37%. | Значительно снижено, особенно при длительном течении заболевания. |
| Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) | СОЭ – это время, за которое кровь, помещенная в пробирку, разделится на два слоя – верхний (<i>плазму</i>) и нижний (<i>клеточные элементы</i>). В норме наружные поверхности эритроцитов несут отрицательные заряды, в результате чего отталкиваются друг от друга. При лимфогранулематозе в крови повышается концентрация определенных веществ – так называемых белков острой фазы воспаления (<i>фибриногена, С-реактивного белка, иммуноглобулинов и других</i>), что ускоряет процессы склеивания эритроцитов и оседания их на дно пробирки. | <i>М:</i> 3 – 10 мм/час. <i>Ж:</i> 5 – 15 мм/час. | Более 15 мм/час. Более 20 мм/час. |

При общем анализе крови также обычно определяется гематокрит (*отображающий долю клеточных элементов в общем объеме крови*) и цветовой показатель (*характеризующий насыщенность эритроцитов гемоглобином*). При лимфогранулематозе данные показатели мало-информативны. Их определение используется для диагностики сопутствующих заболеваний и осложнений.

Биохимический анализ крови

Большинство заболеваний приводит к повышению концентрации определенных веществ в крови (*белков, ферментов и других*). Определение их уровня помогает в диагностике самого заболевания, а также в оценке состояния внутренних органов и систем. Наиболее информативными биохимическими показателями при лимфогранулематозе являются:

- белки острой фазы воспаления;
- печеночные пробы.

Белки острой фазы воспаления.

Первым признаком воспалительного процесса в организме является появление в крови белков острой фазы. Данные вещества образуются в печени, а также в моноцитах, нейтрофилах и лимфоцитах (табл. 5.). Они улучшают циркуляцию крови в очаге воспаления и способствуют активации лейкоцитов, тем самым повышая защитные свойства организма. Кроме того, данные белки нейтрализуют различные токсические вещества, образующиеся при распаде клеток, препятствуют повреждению здоровых тканей.

Таблица 5.

Белки острой фазы, выявляемые при лимфогранулематозе

| Название | Нормальное значение |
|---------------------------|---------------------------|
| | <i>М:</i> 1,5 – 3,5 г/л. |
| а2-глобулин | <i>Ж:</i> 1,75 – 4,2 г/л. |
| С-реактивный белок | Менее 5 мг/л. |
| Фибриноген | 2 – 4 г/л. |
| Гантоглобин | 0,8 – 2,7 г/л. |
| Церулоплазмин | 0,15 – 0,6 г/л. |

При ЛГМ воспаление развивается во всех лимфатических узлах и других органах, в которые мигрируют опухолевые клетки. Концентрация белков острой фазы при этом может повышаться в десятки или даже в сотни раз, что свидетельствует о выраженности воспалительных процессов в организме и является неблагоприятным прогностическим признаком.

Печеночные пробы.

Данным термином объединяется группа анализов, которые позволяют оценить функциональные способности печени. В печени образуется большинство белков, происходит нейтрализация различных токсических веществ и множество других реакций, необходимых для нормального функционирования организма. Выраженное поражение печени является неблагоприятным прогностическим признаком при ЛГМ (табл. 6.).

Таблица 6.

Печеночные пробы при лимфогранулематозе

| Показатель | Что обозначает | Норма | Изменения при ЛГМ |
|--|--|----------------------------------|--|
| Общий уровень билирубина | Билирубин – это пигмент желтого цвета, образующийся из гемоглобина при разрушении эритроцитов в селезенке. Первоначально образуется свободный, или несвязанный билирубин, который переносится в печень, где связывается с глюкуроновой кислотой – образуется связанная фракция билирубина. Повышение общего уровня билирубина может быть обусловлено как усиленным разрушением эритроцитов, так и патологией печени или желчевыводящих путей, поэтому обязательно определение каждой из его фракций в отдельности. | 8,5 – 20,5 мкмоль/л. | Обычно повышается в III – IV стадиях заболевания |
| Несвязанная фракция билирубина | При ЛГМ повышение концентрации несвязанной фракции билирубина в крови говорит о наличии метастазов опухоли в печень. При этом в органе происходит развитие множества гранулем, которые вытесняют нормальную печеночную ткань, что приводит к уменьшению ее связывающей способности. | 4,5 – 17,1 мкмоль/л. | Более 20 мкмоль/л. |
| Связанная фракция билирубина | Уровень данной фракции повышается при наличии препятствия оттоку желчи из печени. В этом случае происходит связывание билирубина с глюкуроновой кислотой, однако невозможно выведение его из организма, в результате чего связанный билирубин начинает поступать в кровь. | 0,86 – 5,1 мкмоль/л. | Может быть в несколько раз выше нормы. |
| Уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) | АлАТ и АсАТ содержатся в клетках печени (и некоторых других органов) и попадают в кровь только при их разрушении. Развитие воспалительных процессов и формирование гранулем в печени приводит к массивному разрушению клеток органа, в результате чего в кровоток выделяется большое количество данных веществ. | М: до 41 Ед/л. Ж: до 31 Ед/л. | Может превышать норму в несколько десятков раз. |

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные технологии позволяют визуализировать увеличенные лимфатические узлы, внутренние органы и ткани, оценить степень распространенности опухолевого процесса, что играет важную роль в назначении лечения.

В диагностике ЛГМ применяется:

- обзорная рентгенография;
- компьютерная томография;
- ультразвуковое исследование;
- эндоскопические исследования.

Обзорная рентгенография. Это наиболее простой метод, позволяющий выявить увеличенные лимфатические узлы грудной клетки и брюшной полости, а также увеличение или сдавливание внутренних органов. Максимальной степенью поглощения излучения обладает костная ткань, минимальной – воздух. Увеличенные лимфатические узлы на рентгеновском снимке определяются как очаги затемнения неправильной формы и различных размеров. Они могут сдавливать и смещать различные органы (*пищевод, трахею, легкие и другие*), что будет видно на рентгенограмме (рис. 20).



Рисунок 20. Рентгенография органов грудной клетки при ЛГМ.



Рисунок 21. КТ органов грудной клетки при ЛГМ.

Компьютерная томография. В основе данного метода лежит рентгеновское излучение, а также современные компьютерные технологии. После компьютерной обработки полученной информации врач получает детальные послойные изображения исследуемой области, на которых четко различимы размеры каждой группы лимфоузлов, форма и размеры внутренних органов (рис. 21).

Ультразвуковое исследование. Метод основан на способности тканей организма частично отражать звуковые волны. Суть метода заключается в следующем: к поверхности тела прикладывается

специальный датчик аппарата, содержащий особые кристаллы, способные превращать электрические импульсы в звуковые волны, и наоборот, звуковые волны преобразовывать в электричество. Вначале данный прибор излучает часть звуковых волн, которые распространяются в исследуемой области тела. Ткани организма обладают различной способностью отражать звук, в результате чего к датчику возвращаются звуковые волны различной частоты и интенсивности.



Рисунок 22. УЗИ органов брюшной полости при ЛГМ.



Рисунок 23. УЗИ головы и шеи при ЛГМ.

Полученная информация проходит компьютерную обработку, и на мониторе аппарата появляется изображение органов и структур, расположенных в исследуемой области. При ЛГМ УЗИ позволяет исследовать размеры и форму лимфатических узлов, оценить их состав и плотность. Кроме того, данный метод дает возможность исследовать внутренние органы (*печень, селезенку*), определить наличие или отсутствие метастазов, их количество (рис. 22, 23). Основным преимуществом УЗИ является быстрота и безопасность использования, а также доступность. Современные аппараты компактны и просты в применении, исследование может быть выполнено прямо в кабинете врача. Сама процедура занимает не более 10 – 20 минут, после чего сразу можно проанализировать полученные результаты.

Эндоскопические методы. В эту группу входит ряд исследований, принцип которых заключается в ведении эндоскопа в различные органы и полости. Данный метод позволяет визуально оценить степень разрастания определенных групп лимфатических узлов и выраженность сдавливания внутренних органов.

- **Бронхоскопия**
- **Фиброгастродуоденоскопия**
- **Колоноскопия**
- **Лапароскопия**

При обнаружении патологии во время эндоскопического исследования выполняется биопсия, то есть прижизненное удаление части увеличенных лимфоузлов или внутреннего органа с последующим исследованием материала в лаборатории. В настоящее время широко применяется совмещенное исследование – эндоскопическое и ультразвуковое – эндоУЗИ (рис. 24). Во время этого исследования возможно обнаружение лимфатических узлов вдоль стенки полого органа, выполнить забор материала для цитологического/гистологического исследования под визуальным контролем.



Рисунок 24. ЭндоУЗИ при ЛГМ. Колоноскопия.

Пункция костного мозга (стерильная пункция). Данное исследование подразумевает взятие части кроветворной ткани из костного мозга и исследование ее под микроскопом. Целью исследования является обнаружение опухолевых клеток Рид-Березовского-Штернберга в полученном материале, а также оценка кроветворной функции костного мозга. Забор материала производится в стерильных условиях. Пункция проводится специальной иглой, на которой имеется щиток-ограничитель, предотвращающий слишком глубокое введение иглы и повреждение внутренних органов. Место предполагаемой пункции (*обычно это верхняя треть грудины*) в целях дезинфекции дважды обрабатывается 70% спиртом и раствором йода. После этого производится прокол кожи и надкостницы на глубину 1 – 1,5 см.

Убедившись, что игла находится в полости кости, врач начинает медленно оттягивать поршень шприца, производя забор 2 – 4 мл костного мозга. После выполнения процедуры место пункции прикрывается стерильной марлевой салфеткой, пропитанной раствором йода и заклеивается лейкопластырем. Полученный материал направляется в лабораторию, где проводится его микроскопическое исследование (рис. 25).

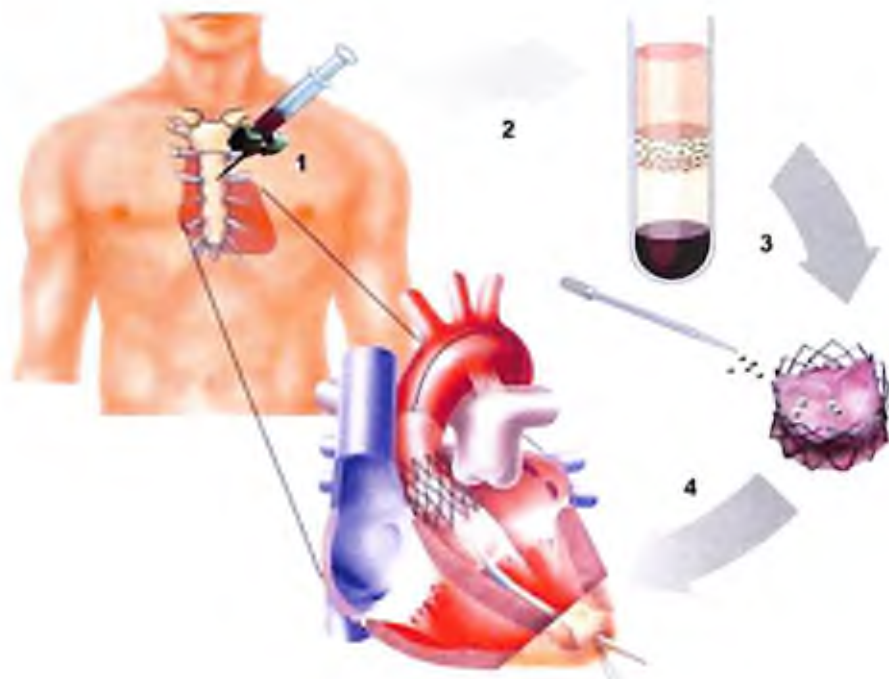


Рисунок 25. Техника выполнения стеральной пункции.

Следует отметить, что данное исследование информативно лишь в 10% случаев, когда опухоль метастазирует в кость, из которой берется вещество костного мозга. В остальных случаях результат будет отрицательный.

Гистологическое исследование лимфатических узлов. Является наиболее точным методом, позволяющим подтвердить диагноз лимфогранулематоза практически в 100% случаев. Суть метода заключается в прижизненном удалении одного или нескольких лимфатических узлов и их микроскопическом исследовании. Из полученного материала готовятся ультратонкие срезы, которые

окрашиваются специальными красителями и исследуются под микроскопом. Доказательством лимфогранулематоза является обнаружение крупных многоядерных клеток Рид-Березовского-Штернберга и их молодых предшественников – клеток Ходжкина, а также нарушение структуры лимфатического узла и наличие в нем специфических гранул, представляющих собой скопление большого числа лейкоцитов вокруг опухолевых клеток.

Биопсия лимфатических узлов. Забор материала (*биопсия*) производится в условиях стерильной операционной, обычно под местным или общим обезболиванием.

В зависимости от техники получения материала различают:

- ✓ **Пункционную биопсию.** Специальной полой иглой прокалывается конгломерат лимфоузлов, при этом в иглу попадает определенное количество клеток.
- ✓ **Аспирационную биопсию.** В лимфатический узел вводится тонкая игла. На обратном ее конце создается вакуум (*специальным аппаратом или обычным шприцем*). Игла начинает постепенно извлекаться, при этом ткань лимфоузла переходит в шприц.
- ✓ **Инцизионную биопсию.** Производится хирургическое удаление группы лимфатических узлов.
- ✓ **Биопсию во время эндоскопии.**

Имунофенотипирование лимфоцитов. Это современный высокоточный метод исследования, позволяющий выявить и «распознать» различные виды лимфоцитов в крови, в пунктате костного мозга или лимфатического узла. Все клетки организма имеют на своей поверхности набор определенных веществ, называемых антигенами. Для каждого вида клеток (*в том числе и для опухолевых*) характерен строго определенный набор антигенов, определение которых позволяет судить о наличии данных клеток в исследуемом материале. Маркерами лимфогранулематоза являются антигены CD15 и CD30, которые появляются только на поверхности опухолевых клеток. Их выявление производится следующим образом - к исследуемому материалу добавляется набор специальных антител, которые могут взаимодействовать только с опухолевыми антигенами. При наличии опухолевых клеток (*и соответствующих антигенов на их поверхности*) произойдет образование прочного комплекса антиген-антитело.

Антитела заранее помечаются особым веществом, что позволяет впоследствии отличить меченые клетки от немеченых. На втором этапе исследования применяется метод проточной цитометрии. Исследуемый материал помещается в специальный аппарат, который исследует каждую клетку на предмет наличия или отсутствия специфической метки. Современные проточные цитометры могут исследовать тысячи клеток в секунду, что позволяет получить точные результаты в довольно короткие сроки.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является факультативным методом диагностики, высокоинформативным, но необязательным, так как возможность выполнения ПЭТ-исследования имеется не во всех регионах России. При наличии возможности выполнения ПЭТ, она может быть применена в соответствии с пересмотренными критериями оценки ответа, и в первую очередь у больных с минимальным объемом опухоли и возможным уменьшением объема лечения (Рис. 26).

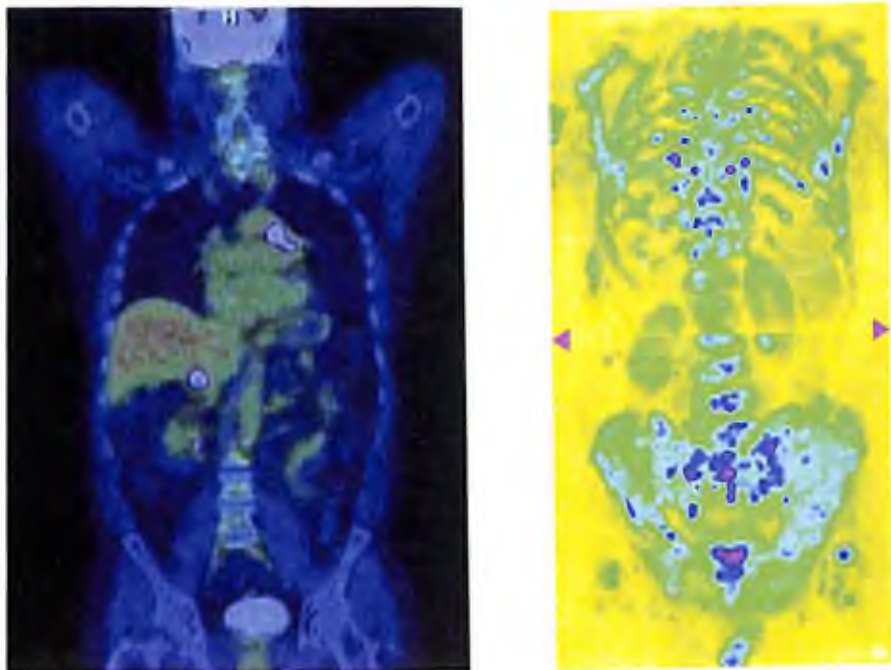


Рисунок 26. ПЭТ/КТ картина при лимфоме Ходжкина.

ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА

Перед началом лечения пациент с диагнозом лимфома Ходжкина должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфопролиферативными заболеваниями.

Лечение данного заболевания должно проводиться опытными врачами-гематологами, врачами химиотерапевтами в специализированном гематологическом или химиотерапевтическом отделении стационара. На сегодняшний день лимфома Ходжкина считается излечимым заболеванием. При своевременно установленном диагнозе и адекватной терапии можно достичь полной ремиссии.

В лечении лимфогранулематоза используется:

- Лучевая терапия;
- Хирургическое лечение.
- Медикаментозное лечение (*химиотерапия*);

Лучевая терапия. Впервые лучевую терапию в лечении лимфогранулематоза начали применять с 1902 года. Данный метод не утратил своей эффективности и по сей день. Суть лучевой терапии заключается в местном воздействии ионизирующей радиации (*гамма-лучей*) на очаг пораженных лимфатических узлов или других тканей, в которых имеются опухолевые клетки и специфические гранулемы. Радиационное излучение, проходя через живые клетки организма, вызывает повреждение на уровне генетического аппарата (*приводит к множественным мутациям ДНК, несовместимым с дальнейшим существованием и размножением клетки*). Опухолевые клетки Рид-Березовского-Штернберга и клетки Ходжкина чрезвычайно чувствительны к такому виду терапии, в результате чего отмечается быстрая их гибель.

Известно много различных вариантов радиотерапии при лимфогранулематозе, однако сегодня наиболее распространен метод радикального мантиевидного облучения, применяемый при I – II стадиях заболевания. Суть его заключается в одновременном облучении подчелюстных, всех шейных и подмышечных лимфоузлов, увеличенных лимфоузлов грудной клетки, а также прилежащих зон и органов, в которые могли мигрировать опухолевые клетки.

Весь цикл лечения составляет 4 – 5 недель. Суммарная доза радиации равняется 36 Гр (*Грей – единица измерения поглощенной дозы ионизирующего излучения*). Обычно производится 20 сеансов, на каждом из которых пациент получает дозу в 180 сантиГрей (*сГр*). При больших объемах лимфоузлов суммарная доза может быть увеличена до 44 Гр.

В III и IV стадиях лимфогранулематоза, когда опухолевые клетки распространены по всему организму, применение одной только радиотерапии нецелесообразно и малоэффективно. В таком случае проводится комбинация лучевой и медикаментозной терапии. Поэтому важным для планирования лучевой терапии является качество стадирования заболевания до начала лечения. Описание очагов поражения по данным клинического осмотра, КТ, МРТ должно включать анатомически точную их локализацию, количество, максимальные размеры в сантиметрах, особенно зон массивного поражения, указание 3-х размеров зоны поражения, включая протяжённость. При описании поражения средостения обязательно определение медиастинально-торакального индекса (МТИ) по прямому рентгеновскому снимку. Для атипично расположенных пораженных лимфатических узлов, помимо описания, необходимо указывать их координаты (расстояние в см по горизонтали и вертикали от легко определяемых анатомических ориентиров). Всю указанную выше информацию необходимо изображать графически на анатомической схеме человеческого тела во фронтальной проекции.

До начала лечения при наличии полной информации об объеме исходного поражения необходима совместная консультация гематологов-онкологов (химиотерапевтов) и радиотерапевтов. Особо должны быть выделены зоны сомнительного или вероятного поражения, лечебная тактика в отношении которых должна быть предварительно согласована и повторно обсуждена после окончания лечения.

При всех поддиафрагмальных поражениях в случае планирования облучения селезёнки рекомендуется радиоизотопное исследование функции почек. При наличии единственной левой почки либо при значительном нарушении функции правой почки следует обсудить целесообразность спленэктомии, как альтернативы ее облучению.

Технические требования к проведению лучевой терапии. Для проведения лучевой терапии используются гамма-излучение Co^{60} , фотонное излучение энергией 6 МЭВ и 18 МЭВ (18 МЭВ используется в случае глубокого расположения мишени, при больших значениях передне-задних размеров). Электронное излучение различных энергий может использоваться для лечения поверхностно расположенных лимфатических узлов.

Расчёт дозы лучевой терапии необходимо проводить в соответствии с МКРЕ-50-62, где указаны относительные точки и суммарные дозы. Разовая очаговая доза не должна превышать 1,8-2,0 Гр, лечение проводится ежедневно 5 раз в неделю. Желательно избегать начала лучевой терапии в пятницу и окончания - в понедельник.

В зависимости от технической оснащённости радиологического отделения могут использоваться различные методики лучевой терапии: от лечения несколькими фигурными полями (требующего четкой стыковки смежных полей облучения во избежание пере- или недооблучения) до новейших методик конформной лучевой терапии (IMRT, RAPIDARC), сводящих к минимуму лучевое воздействие на нормальные ткани.

Для точного воспроизведения положения пациента во время лечения необходимо использовать фиксирующие приспособления – подголовники, индивидуальные пластиковые маски, подставки для нижних конечностей. При облучении всех пораженных зон, кроме паховых и бедренных лимфатических узлов, используются встречные передне-задние фигурные поля (они формируются с помощью защитных блоков или многолепестковых коллиматоров диафрагмы ускорителя).

При дополнительном облучении отдельных групп лимфатических узлов возможно любое расположение полей, минимизирующее лучевое повреждение здоровых тканей. При ЛТ остаточных объёмных опухолей рекомендуется объёмное планирование облучения, применение методики облучения тангенциальными полями, использование компенсаторных клиньев, методик конформной лучевой терапии (3D CRT).

При поражении лимфоидной ткани кольца Вальдейера облучение проводится с двух боковых встречных полей (необходима предварительная санация полости рта, использование защитных кап).

Каждое лечебное поле должно подтверждаться рентгеновскими снимками с помощью симулятора или системой контроля изображения на ускорителе.

Объемы облучения. Для выбора адекватного объема облучения необходимо использовать определение областей и зон поражения, которое было уточнено на V международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в 2001г. - термином «зона» обозначаются анатомические зоны, по которым устанавливается стадия заболевания в соответствии с классификацией Ann Arbor. Термин «область» – более широкое понятие, область может включать в себя одну или более зон. Так, в одну область были включены шейные, над- и подключичные лимфатические узлы с одной стороны. Также в одну область объединены медиастинальные лимфатические узлы и лимфатические узлы корней легких, одной областью считаются лимфатические узлы «верхнего этажа» брюшной полости (ворота печени, ворота селезенки и корень брыжейки) и одной областью – лимфатические узлы «нижнего этажа» брюшной полости - парааортальные и мезентериальные (рис. 27).

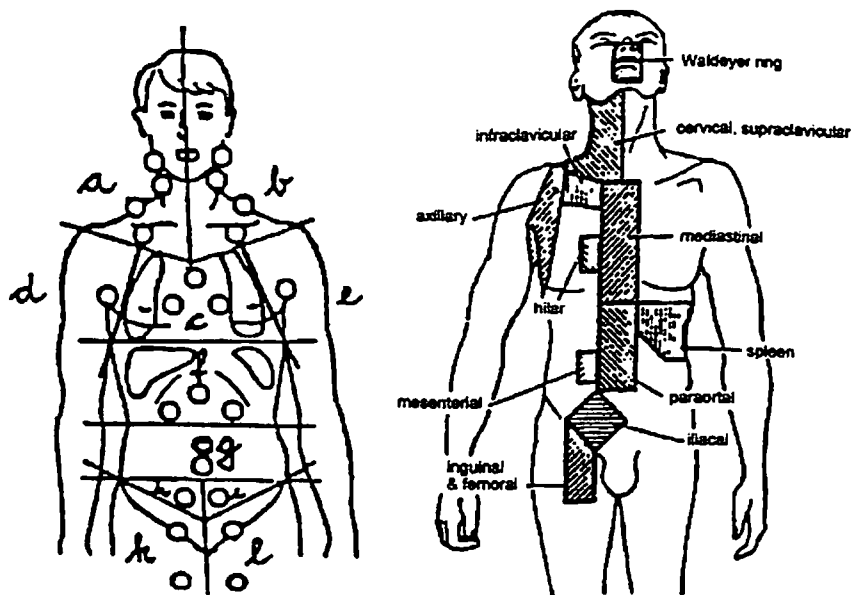


Рисунок 27. Области и зоны поражения при болезни Ходжкина.

При адекватном стадировании профилактическое облучение областей, смежных с пораженными, не проводится. Только при

поражении аксиллярных лимфатических узлов необходимо профилактическое облучение ипсилатеральной подключичной зоны (это обусловлено анатомическими особенностями их расположения).

Также необходимо правильно выбирать верхнюю границу поля при облучении средостения – это уровень С5-С6 (с учётом того, что верхняя апертура средостения находится на уровне Th1-Th2). Защита гортани блоком проводится с первого дня облучения. Корни лёгких облучаются только в случае их исходного поражения (они включаются в зону поражения +1,5см легочной ткани вокруг).

При облучении висцеральных лимфатических узлов поперечные размеры полей облучения определяются с учётом регрессии по данным КТ-сканов после ХТ.

Хирургическое лечение. Хирургическое лечение ЛГМ назначается в очень редких случаях, когда химиотерапия и радиотерапия оказываются неэффективными. Чаще такое лечение носит паллиативный характер (*проводится с целью улучшения общего состояния пациента, но не излечивает основного заболевания*).

Оперативным путем могут быть удалены огромные конгломераты лимфатических узлов, которые сдавливают и нарушают функционирование соседних органов. Также может быть удалена увеличенная селезенка (*спленэктомия*) и другие внутренние органы, изменения которых приобрели необратимый характер и представляют непосредственную угрозу для жизни пациента.

Медикаментозное лечение. Целью химиотерапии ЛГМ является остановка деления и уничтожение всех опухолевых клеток в организме. Данный метод с успехом применяется при любых формах заболевания (*в комбинации с радиотерапией*). На сегодняшний день разработано несколько эффективных схем медикаментозного лечения лимфогранулематоза, в которых используются различные комбинации противоопухолевых медикаментов. В среднем курс лечения длится 14 – 30 дней, в течение которых каждый лекарственный препарат назначаются в определенное время и в определенной дозе.

Выбор метода лечения в зависимости от клинических особенностей болезни. Основными методами лечения ЛГМ являются лучевой, лекарственный и их комбинация. В течение

нескольких десятилетий единственным методом лечения этой болезни было оперативное удаление пораженных лимфатических узлов. Но во второй половине XIX века установилось мнение, что в результате оперативного вмешательства происходит генерализация опухолевого процесса, и лечение болезни было ограничено общеукрепляющими средствами. В 1901 г. W. Pusey (Чикаго, США) провел однократные облучения лимфатических узлов у 2 больных лимфогранулематозом. В 1902 г. N. Senn использовал рентгеновские лучи в терапии лимфомы Ходжкина; через 4 года этот метод появился в России (Решетило Д.Ф., 1906). И только с начала 1940-х годов лучевая терапия была дополнена химиотерапией. В качестве первого химиотерапевтического средства L. Coatan и соавт. (1946) предложили мустангелкилирующий препарат из группы хлорэтиламинов.

В СССР с 1947 г. Л.Ф. Ларионовым стал использоваться аналог этого препарата - Эмбихин. До начала 1960-х годов применение химиопрепаратов при лимфогранулематозе было нерегулярным и носило преимущественно исследовательский или паллиативный характер. Основным методом лечения лимфогранулематоза оставалась лучевая терапия. В начале 1960-х годов V. De Vita предложил новый курс ПХТ - МОРР. При применении радикальной лучевой терапии в самостоятельном режиме СОД доводится до 40 Гр за 4-6 нед, а в зонах профилактического облучения она составляет 30-60 Гр за 3-4 нед. Эта программа лечения является методом выбора только для больных с локальными (IA-IIA) патологическими стадиями лимфогранулематоза и благоприятными прогностическими факторами. В последнее десятилетие наибольшее распространение получили различные комбинированные химиолучевые программы лечения. Для больных с благоприятными прогностическими признаками лечение проводят по программе: 2 цикла ПХТ по любой из схем 1-й линии + облучение только зон поражения в дозе 36 Гр + 2 цикла ПХТ по той же схеме, что и перед облучением. Комбинированная терапия является методом выбора для больных лимфомой Ходжкина с IЕ-IIЕ стадиями и неблагоприятным прогнозом. Лечение целесообразно начинать с ПХТ. Объем лечения всегда больше, чем у больных с благоприятным прогнозом. Используется программа, включающая 3 цикла ПХТ по одной из схем 1-й линии + облучение пораженных зон в дозе 36 Гр (некоторые авторы рекомендуют и профилактическое

облучение зон субклинического распространения) + 3 консолидирующих цикла ПХТ. В лечении больных с IIIA стадией лимфомой Ходжкина в последнее время все чаще используется комбинированная химиолучевая терапия. Для больных с благоприятными прогностическими факторами программа лечения включает 4 цикла ПХТ 1-й линии + облучение зон поражения в дозе 30-40 Гр. Для больных с неблагоприятными прогностическими факторами программа лечения включает 6-8 циклов ПХТ по схеме 1-й линии + облучение зон поражения в дозе 30 Гр (для больных с полной ремиссией) и 40 Гр (для больных с остаточными опухолевыми массами). Для лечения больных с генерализованными ШБ-IV стадиями лимфомы Ходжкина методом выбора является цикловая ПХТ.

Лечение классической лимфомы Ходжкина, I линия терапии

Ранние стадии, благоприятный прогноз

Стандартом лечения для ранних стадий с благоприятным прогнозом являются 2-4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в стандартном режиме (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю).

ABVD

- ❖ Доксорубин (адриамицин) - 25 мг/м² внутривенно в 1-й и 14-й дни;
 - ❖ Блеомицин 10 мг/м² внутривенно в 1-й и 14-й дни;
 - ❖ Винбластин - 6 мг/м² внутривенно в 1-й и 14-й дни;
 - ❖ Дакарбазин (ДТИК) - 375 мг/м² внутривенно в 1-й и 14-й дни.
- Курс повторяют каждые 28 сут.

Предпочтение отдается 4 циклам ABVD, за исключением тех случаев, когда после тщательно проведенного современного обследования данные строго удовлетворяют следующим критериям: не более 2 зон поражения, отсутствие экстранодального поражения, массивных конгломератов и ускоренного СОЭ.

Вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых больных остается открытым, так как не проанализированы данные клинических исследований, изучающих возможность стратификации лечения на основании данных ПЭТ.

Таблица 7.

Прогностические группы для выбора терапии при лимфоме Ходжкина

| ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ГРУППЫ | GHSG | EORTC/GELA |
|---|---|---|
| Ранние стадии, благоприятный прогноз | Стадии I-II, без факторов риска | Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, без факторов риска |
| Ранние стадии, неблагоприятный прогноз | Стадии I-II с факторами риска | Стадии I-II, поражение выше диафрагмы, с факторами риска |
| Распространенные стадии | С или D, но без А и В с одним или более факторов риска | Стадии III-IV с А |
| Факторы риска (ФР): | А – массивное средостение* В – стадия С С – ускорение СОЭ** D – ≥ 3 областей лимфатических коллекторов | А – массивное средостение* В – возраст ≥ 50 лет Е С – ускорение СОЭ** D – ≥ 4 областей лимфатических коллекторов |

GHSG – German Hodgkin's Lymphoma Study Group – Германская группа по изучению лимфомы Ходжкина

EORTC/GELA – European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adult – Европейская организация по изучению и лечению рака/Группа по изучению лимфом у взрослых

*Массивное средостение – максимальный диаметр опухоли более 1/3 диаметра максимального диаметра грудной клетки на прямой рентгенограмме грудной клетки

**СОЭ > 30 мм/час при стадии В и СОЭ > 50 мм/час при стадии А

Таблица 8.

Международный прогностический индекс

| Международный прогностический индекс (каждый фактор = 1) |
|--|
| Альбумин < 40 г/л |
| Гемоглобин < 10,5 г/дл |
| Мужской пол |
| Возраст ≥ 45 лет |
| Стадия IV |
| Лейкоцитоз ≥ 15 000/мм ³ |
| Лимфопения < 8% при подсчете формулы крови или < 600/мм ³ |

Ранние стадии, неблагоприятный прогноз.

Для пациентов с ранней стадией с неблагоприятным прогнозом стандартным лечением являются 4-6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD в сочетании с лучевой терапией СОД 30 Гр на зоны исходного поражения.

У соматически сохранных больных моложе 50 лет возможно применения более интенсивного лечения, которое включает 2 цикла

BEACOPP-эскалированный + 2 цикла ABVD с последующей лучевой терапией СОД 30 Гр на зоны исходного поражения.

BEACOPP эскалированный

- ❖ циклофосфамид - 1250 мг/м² в 1-й день,
- ❖ доксорубин — 35 мг/м² в 1-й день,
- ❖ этопозид — 200 мг/м² в 1-3-й день,
- ❖ прокарбазин — 100 мг/м² в 1-7-й день,
- ❖ преднизолон — 40 мг/м² в 1-14-й день,
- ❖ блеомицин — 10 мг/м² в 8-й день,
- ❖ винкристин — 1,4 мг/м² в 8-й день).

Курс повторяют каждые 21 сут.

При применении этой программы лечения было отмечено увеличение 3-летней выживаемости, свободной от неудач лечения. Однако данные о поздней токсичности в настоящее время отсутствуют. Имеются только данные о статистически подтвержденной эффективности применения гонадотропин-релизинг гормона с целью защиты яичников при использовании этой программы у женщин детородного возраста. Так же как у больных с ранними стадиями и благоприятным прогнозом, вопрос о возможности отмены лучевой терапии у некоторых больных остается открытым, так как не завершены и не проанализированы данные клинических исследований, изучающих возможность стратификации лечения по данным ПЭТ.

Распространенные стадии.

Стандартом лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина является химиотерапия в сочетании с ЛТ на зоны больших опухолевых массивов, оставшихся после химиотерапевтического воздействия.

Больным в возрасте до 60 лет без симптомов интоксикации и с МПИ 0-2 может быть рекомендовано лечение 6 циклами ABVD при достижении полной ремиссии после 4-х циклов или 8 циклами ABVD при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов. В последнем случае возможно обсуждение альтернативного продолжения лечения: при достижении частичной ремиссии после 4-х циклов ABVD - проведение дополнительно только 2 циклов ABVD (всего 6 циклов) и в последующем ЛТ СОД 30 Гр на остаточные опухолевые массы (преимущественно лимфатические

узлы) размером более 2,5см, вместо двух дополнительных циклов АВВД.

Пациентам в возрасте до 50 лет с МПИ 3-7 предпочтительнее лечение 6-8 циклами с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5см СОД 30 Гр. В этой группе больных терапия ВЕАСОРР-14 с последующей лучевой терапией приводит к улучшению выживаемости, свободной от неудач лечения, и общей выживаемости (ВЕАСОРР-14, при котором курс в стандартных дозах повторяется с укороченным межкурсовым интервалом - каждые 2 недели (14 дней)). Однако схема ВЕАСОРР-14 характеризуется большей токсичностью и требует планового применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов.

В группе соматически сохраненных больных в возрасте 50-60 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний с МПИ 3-7 возможно проведение лечения по программе 6-8 циклов ВЕАСОРР-14 с последующим облучением резидуальных опухолевых масс размером более 2,5 см СОД 30 Гр.

Терапией выбора для всех больных старше 60 лет остается режим АВВД + ЛТ на резидуальную опухоль размером более 2,5 см СОД 30 Гр. ВЕАСОРР-14 является высокотоксичным режимом для абсолютного большинства этих больных.

Терапия соматически отягощенных больных должна обсуждаться индивидуально. Для больных старше 60 лет с серьезной сердечно-сосудистой патологией предпочтительнее выбирать схемы, не содержащие антрациклины.

Редукция дозы, увеличение интервала

Противоопухолевое медикаментозное лечение следует проводить в полных дозах в соответствии со схемой, если в день введения химиопрепаратов уровень нейтрофилов $>1\ 000/\text{мм}^3$ и тромбоцитов $>100\ 000/\text{мм}^3$, но только в том случае, если пик падения уже пройден.

При невозможности достижения необходимого уровня нейтрофилов к плановому дню введения химиопрепаратов (15-й день от начала предыдущего цикла), введение колониестимулирующих факторов продолжается в прежних дозах до достижения уровня нейтрофилов $>1\ 000/\text{мм}^3$ и далее исследование крови повторяется через день. Лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров.

В том случае, если показатели крови восстанавливаются в течение следующих 14 дней, следующий цикл проводится в полных дозах. При невозможности достижения необходимого уровня тромбоцитов к плановому дню, в дальнейшем исследование крови повторяется на 3, 7, 10 и 14 дни и лечение возобновляется при достижении вышеуказанных параметров. Если показатели крови восстанавливаются в течение дополнительных 14 дней, цикл проводится в полных дозах.

Поддерживающая терапия

В настоящее время у пациентов с лимфомой Ходжкина поддерживающая терапия не применяется.

Лечение рецидивов и резистентных форм

Методом выбора для больных до 50 лет с хорошим общим статусом и с рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (т.е. не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), а также для больных с первым ранним рецидивом является высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови. Этот метод лечения может быть использован и для больных во втором позднем рецидиве, если на предшествующих этапах лечения не проводился большой объем лучевой терапии с облучением грудины, не облучались поясничный отдел позвоночника и кости таза, а также не применялись высокие дозы алкилирующих препаратов.

Для определения чувствительности опухолевых клеток к приотивоопухолевым препаратам, уменьшения опухолевой массы и мобилизации стволовых клеток перед этапом высокодозной химиотерапии обязательно проводится индукционная терапия II линии (терапия «спасения»), преимущественно по схемам ДНАР (дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин) или IGEV (ифосфамид, гемцитабин, вепезид, дексаметазон), или по другим альтернативным схемам.

ДНАР

- ❖ Дексаметазон 40 мг/сут внутрь или в/в в 1, 2, 3 и 4-е сутки;
- ❖ Цитарабин (Ага-С), 2 г/кв.м в/в каждые 12 ч на 2-е сутки;
- ❖ Цисплатин (Платинол), 100 мг/кв.м в виде в/в инфузии, в 1-е сутки;

Курс повторяют каждые 21—28 сут.

IGEV

- ❖ Ифосфамид 2000 мг/м² в 1-4 дни
- ❖ Гемцитабин 800 мг/м² в 1-4 дни
- ❖ Винорельбин 20 мг/м² в 1 день
- ❖ Преднизолон 100 мг в 1-4 дни

Пациентам из группы низкого риска (ранние стадии без неблагоприятных прогностических признаков), получившим только 2 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD с последующим облучением зон исходного поражения, в качестве терапии «спасения» может быть проведено лечение по схеме BEACOPP-эскалированный.

У больных, не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию, а также с паллиативной целью возможно использование различных режимов, в том числе, гемцитабин- и CCNU-содержащих и/или локальной лучевой терапии, что позволяет у части больных получить достаточно длительные ремиссии, удовлетворительное качество жизни и хорошие показатели длительной выживаемости. Выбор терапии для этих больных всегда индивидуален.

Пациентам с цитопенией с паллиативной целью возможно использование различных метронормальных режимов на фоне сопроводительной терапии. Такой подход позволяет у части больных достичь удовлетворительного качества жизни даже без достижения ремиссии.

В настоящее время активно исследуются новые терапевтические молекулы, антитела и иммунотоксины. Пациенты с рецидивом заболевания или прогрессированием, которым может быть проведена терапия новыми препаратами, должны получать их только в рамках исследовательских программ.

Лечение нодулярного лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина

Лечение этого варианта лимфомы Ходжкина проводится по тем же принципам, что и лечение классической лимфомы Ходжкина, но всегда отдается предпочтение схеме ABVD. В связи с интенсивной экспрессией опухолевыми клетками CD20 рецепторов и результатами ряда клинических исследований, которые показали эффективность ритуксимаба при лечении этого варианта лимфомы

Ходжкина, в последнее время существует выраженная тенденция добавлять ритуксимаб к стандартной терапии первой.

Пациентам с IA стадией без факторов риска возможно проведение локальной лучевой терапии СОД 30 Гр в сочетании с ритуксимабом или СОД 36 Гр без ритуксимаба. Интенсивная экспрессия опухолевыми клетками CD20 рецепторов позволяет лечить локальные рецидивы монотерапией ритуксимабом. При диссеминированных рецидивах показана терапия «спасения» в сочетании с ритуксимабом.

Динамическое наблюдение

Оценка эффективности лечения должна быть проведена после 2, 4 циклов полихимиотерапии, после окончания химиотерапевтического этапа и после завершения всей программы лечения. Результаты лечения должны оцениваться в соответствии со стандартными критериями ответа на лечение для лимфом.

При достижении полной ремиссии регулярный осмотр и опрос пациента, исследование лабораторных данных, рентгенологический контроль органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и периферических лимфатических коллекторов должны проводиться в течение первого года каждые 3 месяца, 2-го года каждые 6 месяцев, а в дальнейшем – ежегодно.

Для пациентов, получивших лучевое лечение в область шейно-надключичных лимфатических коллекторов, ежегодно в течение 5 лет рекомендуется исследование функции щитовидной железы (уровень тиреостимулирующего гормона) и, при необходимости консультация эндокринолога.

С целью подтверждения полноты ремиссии при первом контрольном обследовании через 3 месяца после окончания лечения должна быть выполнена КТ всех зон исходного поражения с контрастированием и другие радиологические исследования, проводившиеся в процессе диагностики и лечения. Возможно, но не обязательно, выполнение ПЭТ для подтверждения полноты ремиссии при остаточных опухолевых массах, превышающих 2,5 см. В дальнейшем КТ рекомендуется выполнять при подозрении на рецидив, но выполнение ПЭТ при наблюдении за больным не рекомендуется.

При каждом контрольном осмотре пациентов необходимо тщательно опрашивать на предмет выявления симптомов,

свидетельствующих о поздней токсичности проведенного лечения. Следует помнить, что риск развития кардиотоксичности остается высоким в течение 10 лет после лучевой терапии на область средостения, когда часто встречается ускоренное развитие коронарной патологии.

Рекомендуется регулярный скрининг для исключения второго онкологического заболевания (например, маммография для женщин, получивших лучевую терапию на средостение в возрасте до 30 лет).

В случае диагностики частичной ремиссии с сокращением опухолевой массы менее чем на 75% от исходных размеров, определенных по сумме двух наибольших ее диаметров, стабилизации или прогрессировании заболевания необходимо провести полное рестадирование, а при сомнении в выраженности эффекта лечения – биопсию остаточной опухоли. Продолжить лечение следует в соответствии с результатами рестадирования и исследования биопсийного материала.

ПЭТ-исследование, проведенное после окончания терапии позволяет обнаружить персистенцию опухолевой ткани, особенно, если было выполнено до начала лечения. В клинических исследованиях ПЭТ, выполненная после 2-3 циклов полихимиотерапии, позволила выделить группу больных с плохим прогнозом. Однако стратификация пациентов на основании данных ПЭТ может применяться только в рамках протоколов клинических исследований и не может считаться стандартным подходом.

В настоящее время отмечают увеличение прогностически неблагоприятных факторов и повышение частоты первично-резистентных форм лимфомы Ходжкина к цитостатической терапии. Все это приводит к ухудшению эффекта лечения, невозможности его проведения в оптимальных дозах и режимах. В результате сокращаются сроки ремиссий, повышается количество рецидивов, уменьшается продолжительность жизни пациентов. В последнее время широко используется высокодозная химиотерапия с облучением (или без него) перед аутотрансплантацией костного мозга, высокодозная химиотерапия в сочетании с введением рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, высокодозная химиотерапия с применением аутологичных клеток - предшественников гемопоэза из периферической крови.

Оценку непосредственных результатов лечения у больных проводят на основании клинических критериев. Объективный лечебный эффект оценивают с помощью физикального обследования, ультрасонографического и рентгенологического исследования после 3-го и 6-го курсов изучаемых вариантов лекарственной терапии согласно критериям, рекомендованным ВОЗ (Женева, 1979):

- **полная ремиссия** - полное исчезновение всех клинических и лабораторных проявлений опухолевого заболевания на срок не менее 4 нед; для гемобластозов с вовлечением костного мозга необходима полная нормализация миелограммы и гемограммы;
- **частичная ремиссия** - уменьшение всех измеряемых опухолей не менее чем на 50 % на срок не менее 4 нед;
- **стабилизация** - уменьшение опухолевых очагов менее чем на 50 % при отсутствии новых поражений или увеличении опухолевых очагов не более чем на 25 %;
- **прогрессирование** - увеличение размеров опухолей на 25 % и более и/или появление новых очагов поражения.

Динамику В-симптомов опухолевой интоксикации оценивают по их наличию или отсутствию после 3-го и 6-го курсов изучаемых вариантов лекарственной терапии.

Наряду с критериями «безрецидивная выживаемость» и «общая выживаемость» во 2-й половине 1990-х годов для оценки эффективности лечения были введены новые критерии: «выживаемость, свободная от неудач лечения» и «бессобытийная выживаемость».

1. **Безрецидивная выживаемость (DFS - disease free survival)** рассчитывается от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или после дней явки больного. Безрецидивная выживаемость характеризует только группу больных, достигших полной ремиссии, и показывает, какая часть из этих больных имеет возможность прожить указанный срок без признаков возврата заболевания.

2. **Выживаемость, свободная от неудач лечения (FFTF - freedom from treatment failure)**, рассчитывается от начала лечения до любой «неудачи» лечения или до даты последней явки больного. Под «неудачей» лечения понимаются: прогрессирование в

процессе лечения; отсутствие полной ремиссии после окончания всей программы лече-

ния; рецидив; осложнения лечения, вызвавшие его прекращение; смерть от любой причины. Этот критерий характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает, какая часть из них имеет возможность прожить указанный срок без признаков заболевания.

3. **Выживаемость, зависящая от заболевания (DSS - disease specific survival)**, рассчитывается от даты начала лечения до даты смерти от данной болезни или до даты последней явки больного. Этот критерий характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает, какая часть из них могла бы прожить указанный срок, если бы не было смертей от осложнений лечения в период полной ремиссии заболевания.

4. **Общая выживаемость (OS - overall survival)** рассчитывается от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного. Общая выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения.

5. **Бессобытийная выживаемость (EFS - event free survival)** рассчитывается от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или до даты последней явки больного. Под «отрицательным» событием понимают: прогрессирование, отсутствие полной ремиссии после окончания всей программы лечения; осложнения лечения, вызвавшие его прекращение; рецидив; смерть от любой причины; появление 2-й опухоли или любое другое позднее осложнение лечения, угрожающее жизни больного. Бессобытийная выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение, и отражает длительность и качество жизни всех больных данной группы.

ПРОГНОЗ

5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных с локальными формами лимфомы Ходжкина с наддиафрагмальной локализацией процесса составляет при комплексной терапии около 90%. При лимфоме Ходжкина IIIA стадии 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составляет более 80%, при ШБ стадии - около 60%. 5-летняя общая выживаемость при IV стадии после полихимиолучевого лечения составляет около 45%. По данным

American Cancer Society, общая 5-летняя выживаемость больных лимфомой Ходжкина в 1975-1977 гг. была 73%, в 1984-1986 гг. - 79%, в 1996-2002 гг. - 86% (рис. 28).



Рисунок 28. Пятилетняя выживаемость при лимфоме Ходжкина в мире. Оба пола.

ЭКСПЕРТИЗА НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ

При благоприятном клиническом прогнозе критериями возвращения к трудовой деятельности являются:

- ✓ общее удовлетворительное состояние;
- ✓ психологическая «оправленность»;
- ✓ нормализация гематологических и биохимических показателей;
- ✓ законченное лечение осложнений.

При эффективном незаконченном лечении продолжительность временной утраты трудоспособности (ВУТ) может быть больше. При проведении химиотерапевтического лечения, хорошей переносимости и отсутствии осложнений, требующих лечения между курсами, больные на этот период временно нетрудоспособны. В остальных случаях и при проведении химиотерапии у больных с сомнительным прогнозом временная нетрудоспособность не должна превышать 4 мес с последующим направлением на медико-социальную экспертизу (МСЭ).

Часть II. НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ

Противопоказанные виды и условия труда:

- ❖ тяжелый и средней тяжести труд;
- ❖ работа в горячих цехах;
- ❖ работа в условиях локальной или общей вибрации.

Показания для направления на МСЭ:

- ❖ радикально леченные больные после завершения лечения и реабилитации при необходимости трудоустройства;
- ❖ больные, получающие адъювантную химио- и гормонотерапию;
- ❖ больные с рецидивом и появлением отдаленных метастазов;
- ❖ для повторного или досрочного освидетельствования.

Стандарты обследования при направлении на МСЭ:

- ❖ клинический анализ крови;
- ❖ биохимические показатели крови;
- ❖ рентгенограмма грудной клетки, при необходимости - томограммы;
- ❖ ЭКГ;
- ❖ основные показатели гемодинамики;
- ❖ УЗИ печени.

В направлении на МСЭ необходимо дать полную характеристику опухоли и характера проведенного лечения, по показаниям - заключение психолога. Экспертиза трудоспособности позволяет оценить степень нарушения жизнедеятельности, социальную недостаточность и при необходимости разработать программу реабилитации больных лимфогранулематозом.

В последние годы регистрируется устойчивая тенденция к росту заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ). Это неоднородная группа гистологически и биологически злокачественных новообразований лимфоидной системы с неясной этиологией.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Во всем мире в настоящее время НХЛ диагностирована примерно у 4,5 млн человек, а ежегодно умирают от этого заболевания 300 тыс. человек. В развитых странах заболеваемость увеличилась более чем на 50% за последние 20 лет и темп прироста составляет 3-7% ежегодно. Определенный вклад в рост заболеваемости НХЛ внесли увеличение продолжительности жизни, улучшение качества диагностики лимфом, эпидемия ВИЧ. Но этим можно объяснить лишь небольшую часть прироста. Частота НХЛ варьирует в разных регионах мира: они редки в Японии, Индии, Сингапуре, весьма распространены в США, Канаде, Африке (рис. 2, 29).



Рисунок 29. Эпидемиология НХЛ в мире.

Отмечаются расовые различия в заболеваемости: европеоиды болеют значительно чаще афроамериканцев и особенно чаще японцев (рис. 30). Пик заболеваемости НХЛ в Европе отмечен в Нидерландах и Скандинавских странах. В течение последних 4 десятилетий рост заболеваемости носит эпидемический характер.

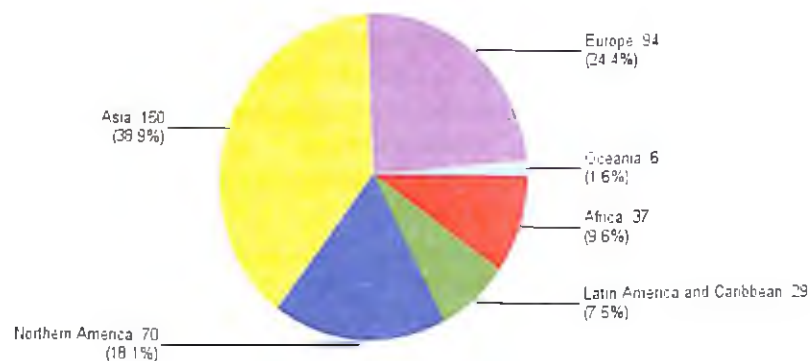


Рисунок 30. Распределение заболеваемости НХЛ по континентам.

Увеличение идет в основном за счет агрессивных форм. Увеличение частоты первичных лимфом центральной нервной системы (ЦНС) частично связывают с наличием у пациентов синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), хотя рост заболеваемости начался до эпидемии СПИДа и касается популяции ВИЧ-неинфицированных. Отмечено также географическое разнообразие гистологических подтипов НХЛ. Например, форма лимфомы Беркитта встречается у детей в экваториальной Африке; высокий уровень заболеваемости лимфомой желудка отмечается в Северной Италии. Назальная форма Т-клеточных лимфом широко распространена в Китае, мелкоклеточная лимфома кишечника - на Ближнем Востоке, Т-клеточный лейкоз (лимфома) взрослых - в Южной Японии и Карибском бассейне. Сообщается о низкой частоте фолликулярной лимфомы в Азии и в развивающихся странах. У эмигрантов из Азии, проживающих в США, случаи фолликулярной лимфомы встречаются реже, чем в общей выборке популяции. Описаны географические различия в распределении лимфом зоны мантии, определенных Т-клеточных лимфом и первичных экстракранодальных лимфом.

Тем не менее, несмотря на вышеизложенные факторы, способствующие росту заболеваемости лимфом, большинство случаев возникновения НХЛ объяснить воздействием тех или иных этиологических факторов не удалось. В последние годы все больше исследователей уделяют внимание экологической обстановке в мире.

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, в России НХЛ составляют 2,6% всех злокачественных опухолей; ежегодно выявляется 10-12 тыс. новых случаев. Максимальный уровень заболеваемости НХЛ приходится на 70-79 лет. Наблюдается линейная зависимость между возрастом и заболеваемостью всеми формами лимфом. У мужчин частота, приближенная к среднестатистической (8,3 на 100 тыс. населения), пришлась в 2004 г. на возрастную группу 45-49 лет; у женщин такой показатель наблюдался в возрастной группе 50-54 года. К возрасту 75 лет и старше стандартизованный показатель заболеваемости лимфомами для мужчин составил 27,0, для женщин - 15,5. Лимфомы относят к разряду онкоонкологических форм, за счет которых увеличилась частота выявления опухолевых заболеваний на поздних стадиях (Давыдов М.И., 2006). Существенный разброс статистических показателей в отдельных регионах связан с отсутствием единообразия в регистрации различных форм лимфопрлиферативных заболеваний, зачастую НХЛ включают в статистическую категорию «гемобластозы».

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причина большинства случаев возникновения НХЛ неизвестна, однако некоторые генетические и инфекционные заболевания, а также экологические факторы могут оказывать определенное влияние на развитие НХЛ. Наиболее часто среди злокачественных новообразований у лиц молодого возраста, страдающих атаксией-телеангиэктазией или синдромом Вискотта-Олдрича, а также у детей с Х-ассоциированным лимфопрлиферативным синдромом, наблюдается НХЛ.

В мировых научных литературных источниках отмечают определенный риск развития НХЛ у людей, чьи родственники I степени родства страдали гемобластозами. У лиц с отягощенным наследственным анамнезом риск развития НХЛ повышался в 2-3 раза. Возможно, это объясняется наследованием особенностей иммунной системы и (или) зависит от повышенной генетической восприимчивости к действию канцерогенных факторов окружающей среды.

Заболеваемость НХЛ связана с различными этиологическими факторами, при этом особую роль отводят ВИЧ-инфекции. Иммунодефицит, включающий врожденные и приобретенные

состояния, может выступать безусловным фактором риска при НХЛ. У ВИЧ-инфицированных заболеваемость НХЛ в 100 раз выше, чем в общей популяции. Наиболее часто у этих пациентов встречаются НХЛ В-клеточной природы, преимущественно крупноклеточные лимфомы и лимфомы Беркитта с экстранодальным поражением, например, головного мозга.

Инфекционные агенты, такие как лимфоцитарный вирус I типа (HTLV-I), EBV, *H. pylori*, и, возможно, вирус гепатита С (HCV), могут повышать риск развития НХЛ. В случае лимфомы Беркитта вирус Эпштейна-Барра (EBV) представляет собой один из основных факторов риска. HTLV-I относится к группе ретровирусов и имеет эпидемическое распространение в Южной Японии и странах Карибского бассейна. Инфицирование в детстве тесно коррелирует с развитием Т-клеточного лейкоза и лимфомы в более старшем возрасте. Хроническое инфицирование желудка *H. pylori* связано с 6-кратным увеличением риска возникновения MALT, лимфомы желудка (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Также имеются данные об ассоциации гепатита С с некоторыми В-клеточными лимфомами. Результаты эпидемиологических исследований неоднозначны: работы, с выявленной положительной корреляцией между гепатитом С и типом НХЛ, чередуются с публикациями, в которых такой связи не обнаружено.

Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию по поводу солидных опухолей (химиотерапия и лучевое лечение) или трансплантации костного мозга, подвержены риску возникновения НХЛ в 30-50 раз больше. Это связано с разбалансировкой пролиферации лимфоцитов, а также с активацией латентной EBV-инфекции.

Важную роль в развитии лимфом играет образ жизни. Повышенный риск НХЛ связан с потреблением белков животного происхождения, мяса, жира. Напротив, употребление в большом количестве фруктов и овощей с высоким содержанием каротина приводит к его понижению. Неоднозначно влияние алкоголя и курения на развитие НХЛ. По данным некоторых исследователей, солнечное излучение ассоциировано с развитием лимфом.

ЛИМФОМОГЕНЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА

Понимание нормальной дифференцировки лимфоцитов позволит лучше разобраться в морфологии, иммунофенотипе и клиническом

течении лимфом. Известно, что лимфоциты дифференцируются из незрелых стволовых клеток в костном мозге. На стадии реарранжировки генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов лимфобласты (В-клетки большого размера) активно пролиферируют до превращения их в В-лимфоциты (зрелые эффекторные клетки костного мозга). В дальнейшем созревание происходит в лимфатических узлах и экстралимфатических фолликулах. В герминальном центре лимфатических узлов под влиянием антигенов лимфоциты преобразуются в иммунобласты или центробласты (крупные пролиферирующие клетки). В это время в варибельных регионах иммуноглобулиновых генов появляются множественные точечные мутации, что обеспечивает их антигенную специфичность. Формирование герминального центра и образование плазматических клеток, продуцирующих IgG, происходят за счет centroцитов (малых непролиферирующих лимфоцитов). Некоторые из них мигрируют и образуют маргинальные зоны, окружающие активированные фолликулы; там они остаются в качестве В-клеток памяти.

Клетки, дифференцирующиеся в Т-лимфоциты, подразделяются на 3 типа антигенспецифических эффекторных Т-клеток: CD4 (хелперы и цитотоксические Т-клетки), CD8 (супрессоры и цитотоксические Т-клетки) и Т-клетки памяти. От генетических изменений, происходящих в клетке, зависят дифференцировка и созревание. CD (Cluster of differentiation antigens) представляют собой антигены поверхностных рецепторов, вовлеченных в дифференцировку; обнаруживаются они с помощью специфических антител. Для Т- и В-лимфоцитов антигены различны и изменяются в процессе дифференцировки. CD выполняют несколько функций в созревании лимфоцитов, в том числе узнавание и адгезию с другими генами и молекулами. Т-клеточные CD-антигены включают: CD3, взаимодействующие с Т-рецепторами и участвующие в передаче сигналов, CD4, связывающиеся с молекулами MHC класса II, CD5, CD8, узнающие молекулы MHC класса I, и CD45. В-клеточные CD: включают CD19 и CD20, вовлеченные в сигнальную трансдукцию. Для лимфобластов характерна экспрессия концевой дезоксирибонуклеотидилтрансферазы и поверхностного антигена CD34, но они не обладают антигенами В- и Т-клеток. Зрелые плазматические клетки теряют В-клеточные антигены и приобретают антиген CD38.

Таким образом, в процессе созревания лимфоциты проходят сложный путь дифференцировки, который обеспечивает выполнение присущих им функций в иммунной системе организма. При нарушении такого хода событий возникают злокачественные новообразования лимфоидной природы.

В основе злокачественной трансформации клеток лежат такие явления, как нарушение механизмов регуляции функционирования генов и стабильности генома. Определенную роль в развитии НХЛ играют дефекты реакций иммунитета, такие, как дисбаланс выработки цитокинов, а также генетические нарушения реарранжировки иммуноглобулинов Т-клеточных рецепторов.

Генетические повреждения при лимфомах можно подразделить на 2 крупные категории: активация протоонкогенов и инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. На прогрессию заболевания влияют чувствительность к аутокринным факторам роста наряду с резистентностью к антипролиферативным сигналам, иммортализация, избегание апоптоза, инвазия, метастазирование, ангиогенез, особое место занимают факторы микроокружения опухоли.

Основным из механизмов активации протоонкогенов при лимфатических опухолях являются хромосомные транслокации. Зачастую на одной из партнерских хромосом, близко к участку рекомбинации, располагается протоонкоген, который в типичном случае не изменен структурно, но нарушена регуляция его экспрессии. Приведенный вариант транслокации можно противопоставить транслокациям при острых лейкозах вследствие слияния двух генов и образованию химерного продукта с новыми онкогенными свойствами. Оба участвующих гена структурно изменены. При НХЛ протоонкоген чаще всего перемещается в область локусов генов иммуноглобулинов и попадает под влияние гетерологичных элементов, регулирующих экспрессию генов на партнерской хромосоме. Это приводит к постоянной экспрессии протоонкогена, не зависящей от обычных стимулов (тогда как в норме его экспрессия происходит только в ответ на эти стимулы), или к неспецифическому усилению экспрессии протоонкогена (тогда как в норме его экспрессия очень слабая). Значительно реже активация протоонкогенов при лимфомах происходит по другим механизмам, не связанным с образованием транслокаций. Транслокации возникают случайно и в большинстве случаев ни к

чему не приводят: клетки-носительницы транслокаций просто погибают. Опухоль возникает, если транслокация «уместна», т.е. оказывается случайным образом в определенной субпопуляции лимфоцитов на определенной стадии развития.

В настоящее время накоплено немало данных о молекулярно-генетической структуре определенных опухолей, установлены постоянно выявляемые и характерные для каждой нозологической формы молекулярные маркеры. Исходя из современных знаний о природе мультифакториальных заболеваний, к которым относятся и лимфомы, предполагается, что совокупность генов, отвечающих за предрасположенность к ним, образует сеть связанных между собой элементов, результат взаимодействия которых на уровне белковых продуктов определяет биохимическую индивидуальность человека. В зависимости от этого у индивидуума формируется присущая ему высокая или низкая степень предрасположенности к тому или иному заболеванию, которая в случае действия соответствующих факторов внешней и внутренней среды приводит к развитию патологии. Одной из причин вариабельности механизмов опухолевой прогрессии является наличие генетического полиморфизма. Разные варианты полиморфного локуса могут влиять на ослабление или усиление функции гена; что, в свою очередь, может способствовать развитию какого-либо заболевания в конкретных условиях или влиять на восприимчивость организма к определенным формам лекарственных препаратов.

Анализ работ, проводимых в связи с поиском генетических маркеров предрасположенности к лимфомам, позволил выделить несколько функциональных групп генов, исходя из их потенциальной биологической роли (рис. 31). Одна группа включает гены, которые вовлечены в процессы сохранения целостности генома и метилирования. Полиморфные варианты этих генов могут менять частоту хромосомных aberrаций, эффективность репарации ДНК и статус метилирования ДНК.

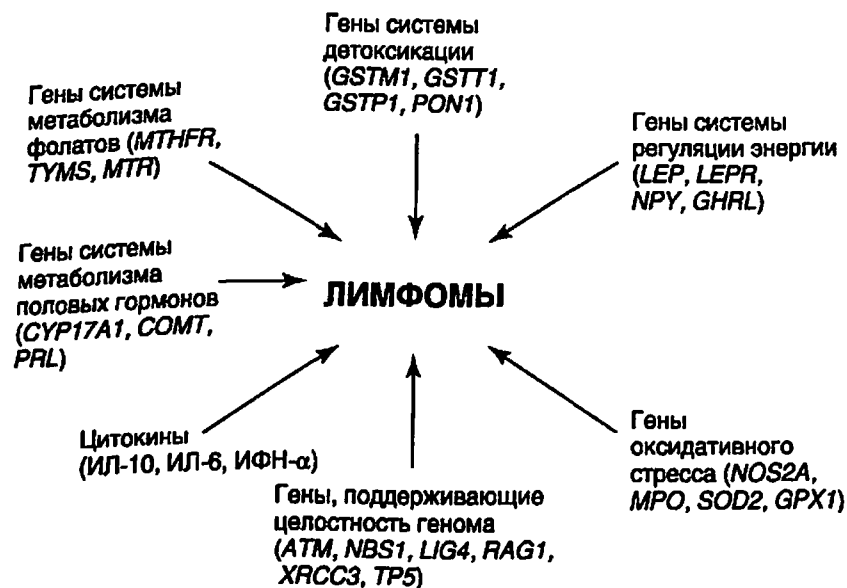


Рисунок 31. Гены, вовлеченные в патогенез НХЛ

Другая большая группа представлена генами, которые влияют на жизнедеятельность и рост В-клеток, включая гены провоспалительных и регуляторных цитокинов и гены, вовлеченные в естественный иммунитет, оксидативный стресс, поддержание энергетического гомеостаза и производство гормонов. В 3-ю группу можно отнести гены, продукты которых участвуют в метаболизме ксенобиотиков. И это лишь немногие гены, которые изучаются в мире

КЛАССИФИКАЦИЯ НХЛ

В 2001г. ВОЗ опубликована классификация лимфом, в основу которой легла европейско-американская классификация лимфоидных опухолей (REAL classification), опубликованная в 1994г. международной группой по изучению лимфом. Предпосылкой для ее создания послужило разнообразие морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических признаков. Однако она не отражает генетическую связь или иерархическую зависимость, а является лишь перечнем клинко-морфологических рубрик.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ (2001)

❖ В-клеточные опухоли

I. Опухоли из предшественников В-лимфоцитов.

1. В-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников В-клеток (острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток).

II. Зрелые В-клеточные опухоли (В-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов).

1. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов.
2. В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.
3. Лимфоплазмочитарная лимфома.
4. Селезеночная лимфома маргинальной зоны.
5. Волосатоклеточный лейкоз.
6. Плазмочитарная миелома.
7. Моноклональная гаммапатия с неопределенным потенциалом.
8. Солитарная плазмочитома костей.
9. Внекостная плазмочитома.
10. Первичный амилоидоз.
11. Болезнь тяжелых цепей.
12. Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (лимфома лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками; MALT-лимфома).
13. Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны.
14. Фолликулярная лимфома.
15. Лимфома из клеток зоны мантии.
16. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома.
17. Медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома.
18. Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома.
19. Первичная лимфома серозных полостей.
20. Лимфома/лейкоз Беркитта.

III. В-клеточные лимфопролиферативные процессы с неопределенным опухолевым потенциалом.

1. Лимфоматоидный гранулематоз.
2. Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, полиморфно-клеточное.

❖ Т-клеточные опухоли

I. Опухоли из предшественников Т-лимфоцитов.

Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников Т-клеток (острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток).

II. Т- и НК-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов.

Лейкозы и первично-диссеминированные лимфомы:

1. Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.
2. Т-клеточный лейкоз из крупных гранулярных лимфоцитов.
3. Агрессивный НК-клеточный лейкоз.
4. Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых.

Кожные лимфомы

1. Грибовидный микоз.
2. Синдром Сезари.
3. Первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома.
4. Лимфоматоидный папулез.

III. Другие экстранодальные лимфомы.

1. Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип.
2. Т-клеточная лимфома типа энтеропатии.
3. Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома.
4. Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной клетчатки.

IV. Лимфомы лимфатических узлов.

1. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.
2. Лимфома из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненная.
3. Анапластическая крупноклеточная лимфома.

V. Опухоль неопределенной дифференцировки.

1. Бластная НК-клеточная лимфома.

Морфологические признаки, объединяющие лимфомы в группы сходного гистологического строения:

1. пролиферация бластных клеток;
2. диффузная пролиферация мелких клеток;
3. диффузная пролиферация крупных клеток;
4. фолликулярный рост лимфоидной ткани;
5. нодулярный характер роста опухолевой ткани;

6. анапластическая морфология лимфоидных клеток;

7. диффузная полиморфно-клеточная лимфоидная пролиферация;

8. лимфогранулематозоподобное строение опухоли.

Лимфобластные лимфомы из клеток-предшественников В-лимфоцитов, лимфобластные лимфомы из клеток-предшественников Т-лимфоцитов и бластоидный вариант лимфомы из клеток зоны мантии. Диффузная пролиферация лимфоидных клеток с бластной морфологией характеризуется замещением ткани лимфатического узла довольно однообразным пролифератом из клеток средних размеров (в 1,5-2 раза больше ядра малого лимфоцита). Ядра этих клеток округлые, правильной формы или с неровными, иногда зазубренными контурами. Цитоплазма может быть различима в виде узкого сероватого ободка. Много фигур митозов. Ключевым признаком, определяющим бластную морфологию опухолевых клеток, является строение ядра. Гетерохроматин в ядрах имеет однородное пылевидное, зернистое или мелкоглыбчатое строение. В некоторых случаях отчетливо видно сетчатое и нежнопетлистое строение хроматина, имеющего вид тонких нитей. Гетерохроматин равномерно распределен по всему объему ядра. Ядра содержат 1-3 небольших полиморфных ядрышка. В отдельных случаях бласты могут содержать в ядрах довольно грубый хроматин в виде мелких глыбок, несколько различающихся размерами; хроматин может быть распределен с увеличением его количества возле ядерной мембраны. Гистологическое исследование не позволяет дифференцировать лимфобластные лимфомы, отличающиеся своей принадлежностью к В- или Т-клеточной линии.

Лимфоплазмоцитарная, лимфоцитарная, фолликулярные лимфомы и В-клеточные лимфомы маргинальной зоны. При диффузной пролиферации мелких лимфоидных клеток обычно обнаруживаются объемные опухолевые массы монотонного строения, замещающие организованную лимфоидную ткань. Характерен инфильтративный рост за пределы капсулы лимфатического узла в перинодальную жировую ткань, мономорфный клеточный состав и более или менее выраженные признаки клеточной атипии. Диагностические проблемы возникают при исследовании небольших или сильно

деформированных биоптатов, когда трудно оценить структуру ткани и строение клеток.

Фолликулярные лимфомы. Фолликулярный рост лимфоидной ткани означает В-клеточную природу опухолевого или гиперпластического процесса, поэтому в иммуногистохимическом исследовании с антителами к В-линейным антигенам необходимости нет.

Опухолевые фолликулы при фолликулярных лимфомах обнаруживаются во всех анатомических зонах лимфатического узла. Фолликулы чаще однообразной формы и примерно одинаковых размеров, чем отличаются от реактивных фолликулов при гиперпластических процессах в лимфатических узлах. Опухолевые фолликулы могут располагаться так тесно, что деформируют друг друга и приобретают отчасти полигональную форму. Тем не менее между фолликулами в фолликулярной лимфоме практически всегда удается различить более или менее выраженную Т-зону, которая содержит малые лимфоциты, посткапиллярные венулы.

Тщательное исследование под большим увеличением межфолликулярных пространств в фолликулярных лимфомах позволяет всегда обнаружить центроциты - мелкие угловатые клетки, которые в норме не обнаруживаются вне лимфоидных фолликулов, и крупные лимфоидные клетки с признаками атипии в виде ядер с глубокими вдавлениями и неправильными контурами ядра.

Опухолевые фолликулы не окружает слой малых лимфоцитов, называемый зоной мантии. Четкие концентрические слои малых лимфоидных клеток - признак, характерный для гиперпластического процесса. Центроциты и центробласты образуют довольно однородную смесь; для опухолевых фолликулов поляризация строения нехарактерна. Митотическая и пролиферативная (Ki-67) активность клеток фолликулярной лимфомы обычно невелика, почти всегда она меньше, чем в реактивных фолликулах. Макрофаги в ткани фолликулярной лимфомы почти не фагоцитируют, тогда как в реактивных светлых центрах размножения фолликулов легко обнаружить фагоцитоз обломков ядерного вещества. Внеклеточные белковые эозинофильные депозиты тоже редко обнаруживаются в опухолевых фолликулах, что отличает лимфому от реактивных изменений.

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома и лимфома из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неутонченная, экстранодальная НК-/Т-клеточная лимфома назального типа, подкожная паникулитоподобная Т-клеточная лимфома и Т-клеточная лимфома типа энтеропатии. Для предварительного гистологического диагноза следует считать перечисленные ниже морфологические признаки подтверждением принадлежности НХЛ полиморфно-клеточного строения к Т-клеточному типу:

1. диффузный характер роста лимфомы с поражением в начальных стадиях развития опухоли паракортикальной зоны;
2. появление большого количества посткапиллярных венул с набухшим эндотелием;
3. гнездный вид расположения (компарментализация) опухолевых клеток с образованием групп, разделенных тонкими пучками коллагеновых волокон;
4. широкие вариации размеров и формы ядер, отсутствие клеток с расщепленными ядрами;
5. со светлой цитоплазмой и четкой мембраной, иногда они образуют рисунок «булыжной мостовой»;
6. наличие полиморфных клеток, в том числе подобных клеткам Березовского-Рид-Штернберга;
7. примесь гистиоцитов, эпителиоидных клеток, эозинофильных лейкоцитов, плазматических клеток.

Строение ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы отличается наличием резидуальных фолликулов в пораженном лимфатическом узле, довольно часто эти фолликулы имеют вид «выгоревших», т.е. таких, которые имеют малые размеры с малочисленными активированными клетками в своем составе на фоне фиброза и гиалиноза. Другой особенностью является очаговая пролиферация фолликулярных дендритических клеток, особенно интенсивно выраженная возле посткапиллярных венул с набухшим эндотелием. Т-клеточную природу опухоли подтверждает экспрессия Т-линейных антигенов лимфоидными клетками малого, среднего и крупного размера. Нередко встречаются крупные активированные В-клетки, относящиеся вместе с малыми В-лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами и эозинофильными гранулоцитами к реактивному компоненту.

Лимфомы из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненные, могут существенно различаться у большой тканевой организацией и клеточным составом. Это позволяет выделить в опухоли с иммунофенотипом периферических Т-клеток гистологические (цитологические) варианты: плеоморфноклеточные, лимфоэпителиоидно-клеточные, Т-зоны. Но дифференциальные признаки малоспецифичны и не имеют явной связи с клиническим течением опухоли, поэтому в практической работе выделение гистологических вариантов необязательно.

Гистологическое строение и цитологический состав экстранодальных Т- и НК-клеточных лимфом без каких-либо существенных особенностей, которые могли бы иметь дифференциально-диагностическое значение. Для экстранодальной НК-/Т-клеточной лимфомы назального типа характерен ангиоцентрический и ангиодеструктивный рост опухоли, который становится причиной обширных циркуляторных некрозов, но эти признаки могут обнаруживаться и в других опухолях. Цитотоксические свойства опухолевых клеток становятся еще одной причиной некрозов в опухоли, а также программированной клеточной гибели клеток - апоптоза.

Иммунологическая диагностика лимфом заключается в подробном изучении антигенов мембраны и цитоплазмы опухолевых клеток с целью определения происхождения лимфомы (В- или Т-клеточное) и стадии, на которой остановлено их нормальное развитие.

Проводится сопоставление *иммунофенотипа* (т.е. набора маркеров) клеток опухоли с иммунофенотипом нормального клеточного аналога. В процессе формирования лимфомы опухолевые лимфоидные клетки приобретают необычные (в норме практически отсутствующие) иммунологические признаки и частично утрачивают типичные антигены.

В- и Т-клеточные лимфомы подразделяются на 2 большие группы: лимфомы из клеток-предшественников и периферические лимфомы. При этом учитываются моноклональность или монотипность лимфоидного опухолевого пролиферата и его отличия от нормальных клеток лимфатического узла. Наиболее распространенным признаком В-клеточных лимфом является моноклональность злокачественных В-клеток по типу легких полипептидных цепей иммуноглобулинов (κ или λ).

Зачастую НХЛ имеют В-клеточное происхождение, экспрессируя пан-В-клеточные антигены (>90%): CD19, CD20, CD22, обычно в сочетании с HLA/DR и молекулами поверхностных иммуноглобулинов. Наличие других В-клеточных антигенов (CD5, CD10, CD38, CD23 и др.) позволяет с наибольшей достоверностью установить В-клеточный подвариант НХЛ, что лежит в основе выбора адекватной лечебной тактики (>90%).

Для Т-клеточных опухолей характерно наличие CD4, CD7, CD8. Дополнительные иммунофенотипические характеристики способствуют дифференциальной диагностике различных вариантов НХЛ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Диагноз НХЛ должен основываться на гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата, анамнезе, объективном статусе, лабораторных данных с целью определения стадии и дальнейшего планирования лечения.

Анамнез заболевания и объективный статус пациента являются основополагающими факторами для оценки его состояния и назначения необходимых исследований. При опросе следует акцентировать внимание на продолжительности и темпах заболевания (внезапное уменьшение до этого увеличенных лимфатических узлов, что нередко наблюдается при фолликулярной лимфоме). Наличие тех или иных признаков будет характеризовать прогноз течения заболевания и ответ на лечение. Они включают лихорадку, вечерний пот и необъяснимую потерю массы тела. Первичный опухолевый очаг может локализоваться в лимфатических узлах (нодальное поражение) или в других органах и тканях (экстранодальное поражение). Распространение происходит путем лимфогенного и гематогенного метастазирования. Клинические проявления определяются расположением опухолевых очагов. Наиболее часто первым проявлением болезни бывает поражение лимфатических узлов (45-50% случаев); при этом периферические лимфатические узлы вовлекаются в процесс значительно чаще (35-38%), чем медиастинальные, забрюшинные и внутрибрюшные. Лимфатические узлы могут достигать больших размеров (рис. 32,33), сливаться в конгломераты - так называемые «target lesion»

или «bulky», когда размер одного из лимфатических узлов/конгломератов превышает 7 см и (или) опухоль в средостении видна на рентгеновском снимке в прямой проекции. Поражение лимфатических узлов средостения может проявляться одышкой, кашлем, одутловатостью лица, синдромом ВПВ. При локализации процессов в забрюшинных и мезентериальных лимфатических узлах могут отмечаться боли в животе, отеки нижних конечностей. Экстранодальные очаги часто возникают в ЖКТ, лимфоидном кольце Пирогова-Вальдейера, коже, ЦНС, реже - в плевре, легких, костях, мягких тканях и т.д. По жалобам, предъявляемым пациентом, можно приблизительно определить уровень поражения (боли в груди, животе или костях). Например, признаки лимфомы ЦНС включают головную боль, летаргию, центральные неврологические признаки, парестезии или паралич.



Рисунок 33. НХЛ. Конгломерат лимфатических узлов на шее справа.



Рисунок 32. НХЛ. Конгломерат шейных, подчелюстных лимфатических узлов.

Физикальные методы исследования (осмотр, пальпация, аускультация) с исследованием всех групп периферических лимфатических узлов позволяют оценить вовлеченность в процесс глоточного кольца, щитовидной железы, плевральной полости (плеврит), брюшной полости (гепатомегалия, спленомегалия, асцит), кожного покрова (рис. 34, 35).



Рисунок 34. Лимфома Беркитта. Асцит.



Рисунок 35. Т-клеточная лимфома кожи.

Лабораторные методы исследования должны включать общий анализ крови и биохимический ее анализ, а чтобы оценить функцию почек и печени - определение глюкозы сыворотки крови, содержания кальция, альбумина, уровни ЛДГ и P₂-микроглобулина. Цель этих исследований состоит в том, чтобы помочь в определении прогноза (например, ЛДГ, P₂-микроглобулин, альбумин) и идентифицировать отклонения в функционировании других органов, которые могли бы усложнить терапию (например, почечная или печеночная недостаточность).

Диагноз следует выставлять на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата. Материал для морфологического исследования лимфатического узла может быть получен с помощью биопсии - аспирационной (взвесь клеток), пункционной (столбик ткани), открытой инцизионной (фрагмент лимфатического узла) и открытой эксцизионной (весь лимфатический узел или конгломерат лимфатических узлов). В основе гистологического исследования биопсий лимфатических узлов, как и всех других органов и тканей, лежит детальное исследование тканевой структуры (архитектоники) и клеточного состава биоптата. Цитологическое исследование высокоинформативно и должно широко выполняться в амбулаторных условиях. Значение этого метода в последнее время возрастает, так как разработаны эффективные методы иммунофенотипирования на цитологических препаратах. Однако

окончательным следует считать гистологическое исследование биоптата опухолевой ткани с иммунофенотипированием. Цитологическая верификация допускается только в тех случаях, когда взятие материала для гистологического исследования сопряжено с высоким риском для жизни.

Иммуногистохимическое исследование опухолей лимфоидной ткани является методом выбора, если необходима дифференциальная диагностика опухолей при выраженном сходстве гистологического строения. В дополнение к диагностической биопсии всем пациентам должна проводиться трепанобиопсия костного мозга. Вовлечение костного мозга в злокачественный процесс зависит от подтипа лимфомы. Так, у 70 % пациентов с лимфоплазмочитарной лимфомой и лимфомой мантийной зоны имеется поражение костного мозга, у 50% - с фолликулярной лимфомой, приблизительно у 15% пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. При определенных ситуациях показано цитологическое исследование спинномозговой жидкости. К ним относятся поражение придаточных пазух носа, яичка, перидуральная лимфома и, возможно, вовлечение костного мозга при крупноклеточной лимфоме. При таких вариантах поражения вероятность распространения процесса на мозговые оболочки достаточно велика, в связи с чем оправдано выполнение диагностической люмбальной пункции. Кроме того, последняя часто рекомендуется для пациентов с высокоагрессивной гистологией и ВИЧ-инфицированных. При подозрении на поражение ЦНС или периферической нервной системы необходима консультация невропатолога.

Достоверным подтверждением опухолевого поражения лимфатического аппарата кольца Вальдейера являются данные фиброларингоскопии с биопсией пораженных участков. Рентгенологическое исследование (предпочтительнее КТ) органов грудной клетки позволяет уточнить состояние медиастинальных лимфатических узлов (медиастинальная лимфаденопатия наблюдается в среднем у 15-25% больных, за исключением первичной НХЛ средостения или лимфобластной лимфомы из клеток-предшественников, при которых это бывает первым или основным проявлением болезни) и выявить паренхиматозное поражение легких, наблюдающееся в 3-6% случаев. Развитие специфического плеврита отмечается нечасто (8-10%),

преимущественно при агрессивных и высокоагрессивных НХЛ, или является единственным клиническим симптомом при первичной В-клеточной НХЛ серозных оболочек (primary effusion lymphoma). Доказательством опухолевой природы плеврита служит цитологическое исследование экссудата.

Данные о высокой частоте вовлечения ЖКТ (15-25%) делают настоятельной необходимостью выполнение рентгенологического исследования желудка или (предпочтительнее) гастроскопии с множественной биопсией суспенциозных участков слизистой оболочки. При выявлении специфического поражения желудка обязательно рентгенологическое исследование всех отделов кишечника, так как у 4% больных в этом случае возможно сочетанное вовлечение нескольких отделов ЖКТ. Всем пациентам, независимо от определяемых в момент диагностики клинических проявлений заболевания, выполняют УЗИ брюшной полости и малого таза. Необходимым этапом в обследовании является проведение КТ с контрастным усилением и (или) МРТ органов шеи, средостения, брюшной полости и малого таза. Эти методы позволяют не только более полно определить объем поражения, но и дать объективную оценку эффективности проведенной терапии. Также МРТ является методом выбора в случае поражения ЦНС и (в меньшей степени) костного мозга, при этом проведение трепанобиопсии не исключается.

Сцинтиграфию назначают при подозрении на поражение костей, селезенки, а также для дифференцирования фиброза и остаточной активной (резидуальной) опухоли после лечения. Для диагностики лимфом используется ⁶⁷Ga, который связывается с рецепторами трансферрина в опухолевых клетках. ПЭТ - это метод визуализации, основанный на гликолитической активности, которая увеличивается в опухолевых тканях, включая лимфомы. ПЭТ позволяет провести исследование всего организма с меньшей дозой нагрузки, чем КТ. Метод обладает высокой специфичностью, позволяет с большей степенью вероятности отдифференцировать неопухолевые процессы от специфического поражения.

Дифференциальная диагностика НХЛ проводится с лимфаденопатиями различной этиологии, лимфогранулематозом, метастазами рака, острым лейкозом, хроническим лимфолейкозом. Бактериальный лимфаденит может наблюдаться при различных

заболеваниях - таких как СПИД, туберкулез и др. Протозойный (при токсоплазмозе) и грибковый (при актиномикозе) лимфаденит встречается относительно редко. Возможна вирусная природа лимфаденитов при инфекционном мононуклеозе, гриппе, краснухе. Лимфаденит может быть локальным, в области ворот инфекции (грипп, ангина), или генерализованным (сепсис). В основе дифференциального диагноза лежит иммуноморфологическое исследование лимфатического узла.

СТАДИРОВАНИЕ

Для стадирования НХЛ применяется клиническая классификация Анн Арбор, изначально разработанная для лимфомы Ходжкина. Классификация TNM при лимфомах не используется, так как лимфома представляет собой системное заболевание, чаще имеющее исходно генерализованную манифестацию (стадия III и IV), чем локальную (стадия I и II) [Carbone P., 1971]. Определение распространенности процесса базируется на данных анамнеза, клинического обследования, методов визуализации и биопсии (рис. 36-39).

При изолированном поражении селезенка считается лимфоидной областью.

Клиническая классификация лимфом Ann Arbor (1971 г.), дополненная в Cotswald (1989 г.)

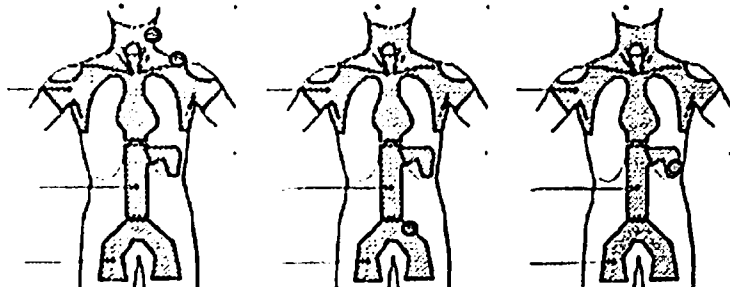
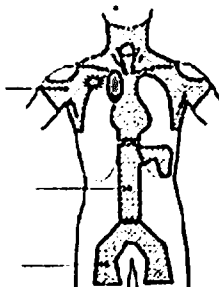
| Символ | Значение |
|----------|--|
| Стадия I | <p>Поражение одной зоны лимфатических узлов (а, б) или одной лимфатической структуры (в). К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.</p>  <p>а – стадия I с поражением шейно-надключичных лимфатических узлов слева б – стадия I с поражением подмышечных лимфатических узлов слева в – стадия I: изолированное поражение селезенки</p> |
| «Е» | <p>Локализованное (в пределах одного сегмента органа) экстралимфатическое поражение (стадии IЕ, IIЕ, IIIЕ).</p> <p>Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента в сочетании или без поражения регионарных лимфатических узлов</p>  <p>Стадия IЕ с поражением медиастинальных (регионарных) лимфатических узлов и верхней доли левого легкого</p> |

Рисунок 36. Стадия I. Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры (I). Поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры с вовлечением прилежащих тканей (IЕ). Локализованное поражение одного экстралимфатического органа (IЕ).

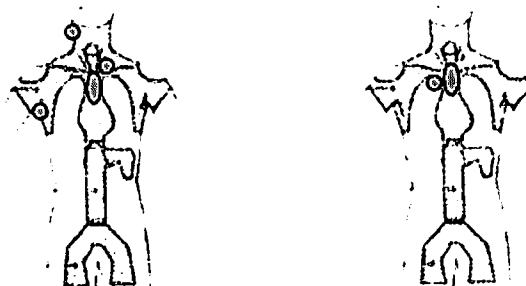
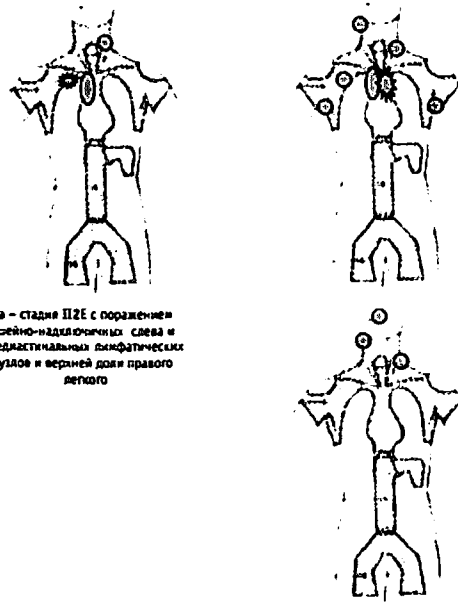
| Символ | Значение |
|-------------|---|
| Стадия II | <p>Поражение двух или более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы. Для II стадии следует указывать число пораженных лимфатических зон, например, II4 (а). Лимфатические узлы средостения и лимфатические узлы корней легких – отдельные самостоятельные зоны (б).</p>  <p>а – стадия II4 с поражением шейно-надключичных с обеих сторон, подключичных и медиастинальных лимфатических узлов</p> <p>б – стадия II2 с поражением медиастинальных лимфатических узлов и лимфатических узлов корней правого легкого</p> |
| Стадия IIIЕ | <p>Локализованное в пределах одного сегмента органа поражение одного экстралимфатического органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов с поражением или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (а, б, в).</p>  <p>а – стадия IIIЕ с поражением шейно-надключичных слева и медиастинальных лимфатических узлов и верхней доли правого легкого</p> <p>б – стадия IIIЕ с поражением шейно-надключичных с обеих сторон, подключичных справа, подключичных с обеих сторон и медиастинальных лимфатических узлов и прорастанием в ткань левого легкого</p> <p>в – стадия IIIЕ с поражением кольца Вальдейера и шейно-надключичных лимфатических узлов с обеих сторон</p> |

Рисунок 37. Стадия II. Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы(II). Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы с вовлечением прилежащих тканей (IIЕ). Локализованное поражение одного экстралимфатического органа и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (IIIЕ).

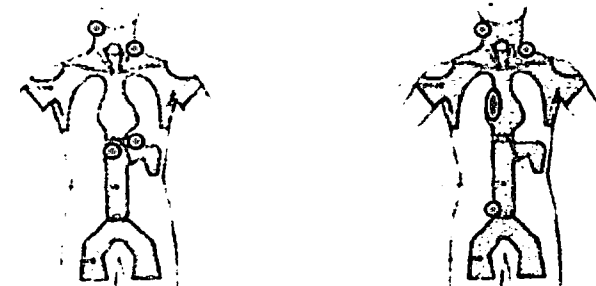
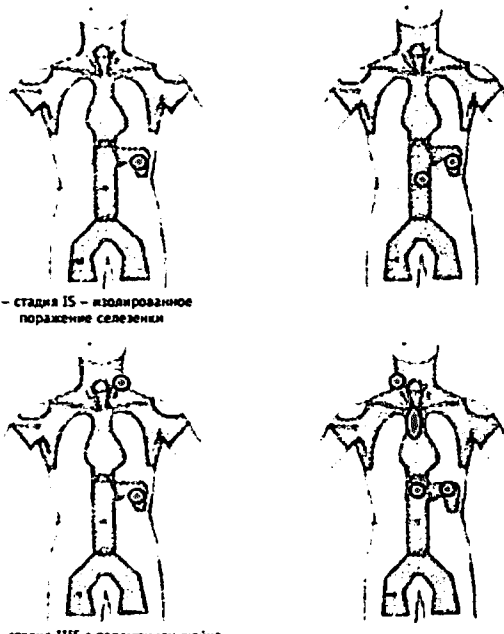
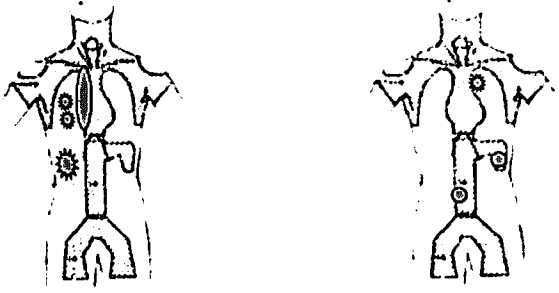
| Символ | Значение |
|------------|--|
| Стадия III | <p>Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы. Рекомендуется выделять верхние абдоминальные лимфатические узлы (ворота печени, селезенки, чревные) – III1 (а) и нижние абдоминальные (параортальные, мезентеральные) – III2 (б).</p>  <p>а – стадия III1 с поражением шейно-надключичных, с обеих сторон, ворот селезенки и чревных лимфатических узлов</p> <p>б – стадия III2 с поражением шейно-надключичных и подключичных слева, медиастинальных и параортальных лимфатических узлов</p> |
| «5» | <p>Поражение селезенки. Стадии I5 (а), IIS (б), IIIS (в, г).</p>  <p>а – стадия I5 – изолированное поражение селезенки</p> <p>б – стадия IIS с поражением параортальных лимфатических узлов и селезенки</p> <p>в – стадия IIIS с поражением шейно-надключичных слева лимфатических узлов и селезенки</p> <p>г – стадия IIIS с поражением шейно-надключичных справа, медиастинальных, мезентеральных лимфатических узлов и селезенки</p> |

Рисунок 38. Стадия III. Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIЕ), или с поражением селезенки (IIS), или с поражением того и другого (IIIЕ + S).

| Символ | Значение |
|------------------------------|---|
| Стадия IV | <p>Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов в сочетании или без поражения лимфатических узлов (а) или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов (б). Метастазы в печень и костный мозг – всегда IV стадия</p>  <p>а – стадия IV с поражением медиастинальных лимфатических узлов и ткани правого легкого</p> <p>б – стадия IV с поражением селезенки, параортальных лимфатических узлов и верхней доли левого легкого</p> |
| «А» | Отсутствие симптомов интоксикации |
| «Б» – симптомы интоксикации* | <p>Наличие одного или более из следующих симптомов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ночные профузные поты; 2) повышение температуры тела выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления; 3) снижение массы тела на 10% за последние 6 мес. |

Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

Рисунок 39. Стадия IV. Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов. Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов.

Следует отметить, что стадирование при НХЛ не имеет столь важного (принципиального) значения, как при болезни Ходжкина. Основной задачей стадирования здесь является выделение больных с локализованным (I и II стадии) и распространенным процессом, поскольку на выбор терапевтической тактики больше влияют морфологический тип опухоли и другие факторы прогноза, однако четкое выявление всех очагов поражения является обязательным.

Наличие или отсутствие симптомов интоксикации, обусловленных лимфатической опухолью, имеет прогностическое значение и указывается в стадии:

- категория А - отсутствие В-симптомов;
- категория В - необъяснимая потеря более 10% массы тела за 6 мес. Необъяснимая лихорадка с повышением температуры до 38 °С и выше. Ночной пот («с мокрой подушкой»). Зуд

(обычно генерализованный), выраженность которого меняется в зависимости от активности болезни.

Кроме вышеуказанного клинического стадирования (сS) выделяют патолого-анатомическое стадирование (pS). Классификация применяется в случаях, когда для нее имеются данные гистологического исследования, т.е. морфологическое подтверждение каждой локализации поражения, установленной в результате применения хирургических процедур.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС

С учетом вариабельности клинического течения в пределах гистологического типа в ходе специального международного проекта был выработан международный прогностический индекс (МПИ), в основу которого легли 5 параметров с приблизительно равным и независимым влиянием на выживание (табл. 7). Данная система имеет важное значение в прогнозировании и планировании лечения каждого конкретного пациента.

Таблица 7.

Международный прогностический индекс

| Параметр | Благоприятный | Неблагоприятный |
|--|---------------|-----------------|
| Возраст, годы | ≤60 | > 60 |
| Общее состояние по шкале ECOG | 0 или I | 2–4 |
| Уровень ЛДЦ в сыворотке | Нормальный | Повышен |
| Число экстранодальных очагов поражения | ≤1 | >1 |
| Стадия Ann Arbor | I или II | III или IV |

При неблагоприятном значении каждому из этих параметров присваивается 1 балл. МПИ равен числу неблагоприятных факторов риска: 0-1 - низкая группа риска; 2 - промежуточная/низкая; 3 - промежуточная/высокая; 4 или 5 - высокая. МПИ остается одним из основных показателей, используемых для назначения современных терапевтических режимов, включающих химиотерапию.

ЛЕЧЕНИЕ

Для общих алгоритмов лечения НХЛ в каждом конкретном случае определяющим для выбора принципов лечения является разделение НХЛ на иммунофенотипы (В-клеточные и Т-клеточные НХЛ) и внутри их - по характеру течения на индолентные, агрессивные и высокоагрессивные. Зависимость между гистологическим вариантом лимфомы и выживаемостью представлена в табл. 8.

Таблица 8.

Зависимость между гистологическим вариантом НХЛ и выживаемостью

| 5-летняя общая выживаемость, % | Вариант НХЛ |
|--------------------------------|--|
| >70 | <ul style="list-style-type: none"> • Фолликулярная лимфома • Лимфомы маргинальной зоны типа MALT • Анаплазированная крупноклеточная T/0-лимфома |
| 50-70 | <ul style="list-style-type: none"> • Лимфома из малых лимфоцитов (аналог В-ХЛЛ) • Лимфома плазматическая лимфома • Подальняя лимфома маргинальной зоны |
| 30-50 | <ul style="list-style-type: none"> • Диффузная В-крупноклеточная лимфома • Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома • Лимфома Беркитта и Беркиттподобные лимфомы |
| <30 | <ul style="list-style-type: none"> • Периферические Т-клеточные лимфомы • Т-лимфобластная лимфома • Лимфома из клеток мантийной зоны |

Для лечения НХЛ применяются все виды противоопухолевой терапии. В настоящее время показанием к проведению хирургического вмешательства при I стадии НХЛ ЖКТ является только осложнение, угрожающее жизни (перфорация, кровотечение, кишечная непроходимость). В дальнейшем хирургическое лечение обязательно дополняют химиотерапией.

Лучевая терапия при лимфомах в качестве самостоятельного метода применяется в исключительных случаях. Показания к применению лучевой терапии:

- комбинация с химиотерапией;
- невозможность/бесперспективность проведения химиотерапии (паллиативное облучение).

При всех гистологических вариантах, локализациях и стадиях НХЛ основным методом лечения является химиотерапия. Стандартом

лечения большинства В-клеточных агрессивных лимфом можно считать комбинированную химиотерапию по известной программе СНОР (АСОР) в виде 6-8 циклов - с проведением двух циклов после достижения полной ремиссии при 3-недельных интервалах (СНОР-21). Сокращение интервала между циклами отчетливо повышает эффективность: документированы преимущества схемы СНОР-14 по сравнению с СНОР-21.

В настоящее время пациентам в возрасте до 60 лет рекомендуется в 1-й линии химиотерапии назначать схему СНОЕР. Добавление этопозида положительно сказывается на общей выживаемости. В случае благоприятного прогноза применяют схему СНОЕР-21, неблагоприятного - СНОЕР-14 или СНОР-14. Пациентам старше 60 лет схему СНОЕР не назначают, поскольку этопозид высокотоксичен. Также в лечении пациентов пожилого и старшего возраста допустима замена доксорубина (с выраженной кардиотоксичностью) на другие противоопухолевые антибиотики: идарубицин в дозе 10 мг/м² (схема СОР), эпирубицин (фарморубин) в дозе 70-80 мг/м² (схема FCOP), митоксантрон (новантрон) в дозе 10-12 мг/м² (схема СНОР).

За последние 5 лет существенно улучшились результаты лечения первичных больных агрессивными лимфомами. У пациентов с В-клеточными лимфомами с содержанием антигена CD20 (выявляется в опухоли иммуногистохимическим методом) целесообразно использовать моноклональные антитела (МКА) - ритуксимаб (мабтера) в сочетании со схемой СНОР - режим R-СНОР: в 1-й день Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в виде длительной внутривенной инфузии, 2-й день - стандартная схема СНОР.

Для ряда пациентов, у которых по каким-либо причинам недопустимо применение СНОР, используются другие сочетания химиопрепаратов. Пациентам с гипертонической болезнью или с сахарным диабетом необходимо подобрать схемы без кортикостероидных гормонов - CytaBER, MEV, VAMA, «3+7», с сердечной недостаточностью - исключать антрациклины и назначать COPP, MOPP, POMP, COAP, COP-интенсивный, COP-Bleo, MEV, VAMP, с функциональными нарушениями печени, почек, поджелудочной железы - заменять токсические для паренхиматозных органов препараты (чаще Циклофосфамид) на сарколизин или мелфалан.

СНОР: 25 мг/м² вместо 750 мг/м² Циклофосфамида.

СОР (5-дневный): 10 мг/м² вместо 400 мг/м² Циклофосфамида.

СОРР: 20 мг/м² вместо 650 мг/м² Циклофосфамида.

Алгоритм лечения индолентных лимфом отличается от методики лечения агрессивных форм. Основная его особенность в том, что он предназначен для лечения В-клеточных вариантов, преимущественно фолликулярных лимфом I и II степени. Однако при трансформации их в диффузные В-крупноклеточные (наблюдается в 20-30% случаев) требуется лечение по принципиальной схеме для агрессивных форм, к которым также примыкают фолликулярные НХЛ III степени.

Лучевая терапия в I и II стадиях (30-50 Гр на очаг) дает от 54 до 88% 10-летней безрецидивной выживаемости. Отношение к выжидательной тактике (т.е. до появления симптомов интоксикации или прогрессирования) неоднозначно. Согласно клиническим рекомендациям ESMO (2003), выжидательная тактика целесообразна только после первоначального лечения. В отечественной практике, особенно при достаточно больших опухолевых массах в III-IV стадиях, принято начинать лечение с химиотерапии - моно- (алкилирующими агентами, винкаалкалоидами) или комбинированной (LOPP, СОР). Следует иметь в виду, что комбинированная химиотерапия увеличивает частоту ответа и безрецидивный период, но не влияет на общую выживаемость, медиана которой составляет 8-10 лет. Впрочем, и при высокодозной химиотерапии с пересадкой стволовых клеток в этом отношении отмечены противоречивые результаты даже при достижении молекулярных ремиссий.

Абсолютным достижением в лечении индолентных (фолликулярных I-II степени) лимфом является применение в III-IV стадии препарата Ритуксимаб (Мабтера), индуцирующего в моноиммунотерапии до 73% ответа, с медианой времени до прогрессирования 552 дня, а при первично-рефрактерных формах и рецидивах - не менее 50% длительных ремиссий. Значимую поддержку в продлении достигнутой ремиссии при фолликулярных НХЛ I и II степени оказывает применение рекомбинантного ИФН- α , достоверно увеличивающего продолжительность ремиссии и выживаемость при длительном (12-18 мес) применении этого цитокина.

Схемы 1-й линии для терапии НХЛ:

СНОР-21:

- ❖ Циклофосфамид внутривенно 750 мг/м² в 1-й день;
- ❖ Доксорубин внутривенно 50 мг/м² в 1-й день;
- ❖ Винкристин внутривенно 1,4 мг/м² в 1-й день;
- ❖ Преднизолон внутрь 60 мг/м² в 1-й и 5-й дни.

СНОЕР-21:

- ❖ Циклофосфамид внутривенно 750 мг/м² в 1-й день;
- ❖ Доксорубин внутривенно 50 мг/м² в 1-й день;
- ❖ Винкристин внутривенно 1,4 мг/м² в 1-й день;
- ❖ Этопозид 100 мг/м² в 3-5-й день;
- ❖ Преднизолон внутрь 60 мг/м² в 1-5-й день.

СОР:

- ❖ Циклофосфамид внутривенно, внутримышечно
- ❖ 750 мг/м² в 1-й день;
- ❖ Винкристин внутривенно 1,4 мг/м² в 1-й день;
- ❖ Преднизолон внутрь 60 мг/м² в 1-5-й день.

СОР-BLEO:

- ❖ Циклофосфамид внутривенно, внутримышечно 125 мг/м² в 1-14-й день;
- ❖ Винкристин внутривенно 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни;
- ❖ Преднизолон внутрь 60 мг/м² в 1-5-й день;
- ❖ Блеомицин внутривенно 10 мг/м² в 1-й и 8-й дни.

СОРР:

- ❖ Циклофосфамид внутривенно 650 мг/м² в 1-й и 8-й дни;
- ❖ Винкристин внутривенно 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни;
- ❖ Прокарбазин внутрь 100 мг/м² в 1-14-й день;
- ❖ Преднизолон внутрь 60 мг/м² в 1-14-й день.

СУТР:

- ❖ Циклофосфамид внутривенно 650 мг/м² в 1-й, 8-й дни;
- ❖ Винбластин внутривенно 6 мг/м² в 1-й, 8-й дни;
- ❖ Прокарбазин внутрь 100 мг/м² в 1-14-й день;
- ❖ Преднизолон внутрь 60 мг/м² в 1-14-й день.

Лечение рецидивов агрессивных лимфом зависит от продолжительности ремиссии. Если рецидивы наступили после полной ремиссии, длившейся не менее 6 мес, т.е. в поздние сроки, повторяют прежнее лечение. Если же рецидивы развились на фоне частичной ремиссии или в ранние сроки после окончания лечения,

схемы лечения необходимо пересмотреть, заменив более интенсивными.

Во вторую линию ПХТ входят в разных сочетаниях препараты, которые пока редко применяются на первых этапах лечения: Ломустин (ВАЕМ, LABO), Кармустин (BVCPP), Цитарабин (НАР), Цисплатин (СЕМР, РЕВ), Ифосфамид (MINE, ICE, IVE), Метил-гаг (MIME), Этопозид и Митоксантрон (СЕРР [В], ОРЕН, VEMP, BACOD-E). В других - эти же препараты используются в высоких и повышенных дозах (АР, ESAP, DHAP).

В случае первичной резистентности могут быть использованы препараты и их сочетания, не применявшиеся в период первоначального лечения, в обычных и повышенных дозах. Для этого целесообразно использование так называемой *Salvage therapy* (MINE, ESHAP, DHAP, Деха-BEAM).

При вовлечении в опухолевый процесс костного мозга с бластной лейкоемизацией необходимо лечение в соответствии с типом развившегося лейкоза. При бластной трансформации костного мозга, лимфобластных, крупноклеточных опухолях, лимфоме яичка и Беркитта, особенно с поражением средостения и кожи, профилактику поражения ЦНС проводят, как при остром лейкозе. В спинномозговой канал вводят Метотрексат ($12,5 \text{ мг/м}^2$), Цитарабин (20 мг/м^2) и Дексаметазон (4 мг/м^2) или Преднизолон ($25-30 \text{ мг/м}^2$). Препараты вводят в 1-й день каждого цикла лечения.

У многократно леченных больных можно получить полную ремиссию с помощью Флударабина и Кладрибина в монорежиме. Флударабин вводят из расчета 25 мг/м^2 внутривенно в течение 5 дней подряд каждые 4 нед или 4 дня подряд каждые 3 нед. Кладрибин применяют в дозе $0,1 \text{ мг/кг}$ ежедневно в течение 7 дней каждые 4-5 нед. Проводят 6-8 циклов. Однако преимущество получают при использовании комбинаций Флударабина с Митоксантроном или Циклофосфамидом и кортикостероидами (FMP, FC) или без них: ремиссии наступают быстрее и намного чаще.

При трансформации зрелоклеточных лимфом в бластные (синдром Рихтера) рекомендуется проведение тех же схем, как при лимфомах высокой степени злокачественности.

Схемы 2-й линии терапии НХЛ:

ESHAP:

- ❖ Этопозид внутривенно 1-часовая инфузия 60 мг/м^2 в 1-4-й день;
- ❖ Метилпреднизолон внутрь 500 мг/м^2 в 1-4-й день; цитарабин внутривенно 2-часовая инфузия 2000 мг/м^2 в 1-4-й день;
- ❖ Цисплатин внутривенно 25 мг/м^2 в 1-й день.

Периодичность - 28 дней.

FC:

- ❖ Флударабин внутривенно 25 мг/м^2 в 1-3-й день;
- ❖ Циклофосфамид внутривенно 400 мг/м^2 в 1-3-й день.

Периодичность - 21 день.

LABO:

- ❖ Ломустин внутрь 1000 мг/м^2 в 1-й день;
- ❖ Доксорубин внутривенно 35 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни;
- ❖ Блеомицин внутримышечно 15 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни;
- ❖ Винкристин внутривенно $1,4 \text{ мг/м}^2$ в 1-й и 8-й дни.

Периодичность - 21-28 дней.

OPEN:

- ❖ Винкристин внутривенно $1,4 \text{ мг/м}^2$ в 1-й день;
- ❖ Преднизолон внутрь 60 мг/м^2 в 1-5-й день;
- ❖ Этопозид внутривенно 100 мг/м^2 в 1-3-й день;
- ❖ Митоксантрон внутривенно 10 мг/м^2 в 1-й день.

Периодичность - 28 дней.

Обязательной частью лечения НХЛ являются критерии объективной оценки его эффективности, без которой невозможны не только сравнение полученных результатов, но и сам подход к определению первичной или приобретенной резистентности, полноты и степени ответа, рецидивов и других клинических ситуаций, требующих стратегических и тактических решений в вопросе об отказе или продолжении терапии. Выделены 6 категорий ответа эффективности на лечение при НХЛ, при этом измеряют размер лимфатических узлов только по наибольшему поперечному диаметру, учитывают размеры селезенки и печени, их динамику - во всех случаях с использованием КТ и ЯМР. В критерии оценки введены также результаты исследования (трепанобиопсия или аспират) костного мозга.

Полная ремиссия (CR - complete remission) - полное исчезновение всех опухолевых проявлений заболевания, подтвержденное теми же методами исследования, которыми эти изменения выявлялись, и при необходимости дополнительными методами исследования. Полная ремиссия констатируется после окончания лечения, причем только в том случае, если она сохраняется не менее 4 мес после окончания программы.

Неуверенная полная ремиссия, «не подтвержденная/сомнительная полная ремиссия» (CR[u] - unconfirmed/uncertain complete remission) констатируется у больных с остаточными узлами размером не более 1,5 см, которые невозможно верифицировать гистологически. Как и полная ремиссия, неуверенная полная ремиссия подтверждается в случае, если она сохраняется не менее 4 мес после окончания лечения.

При возобновлении опухолевого роста ранее чем через 4 мес ремиссия не констатируется, а результат лечения оценивается как прогрессирование.

Частичная ремиссия (PR - partial remission) - уменьшение размеров опухолевых проявлений более чем на 50% от исходных размеров.

Стабилизация (SD) - уменьшение размеров опухолевых проявлений более чем на 25%, но менее чем на 50% от исходных размеров.

Без эффекта - уменьшение или увеличение размеров опухолевых проявлений менее чем на 25% от исходных размеров.

Прогрессирование (Pr) - увеличение размеров опухолевых проявлений более чем на 25% от их минимальных размеров, достигнутых в процессе лечения, или появление хотя бы одного нового очага поражения, а также возврат болезни после констатации ремиссии в течение первых 4 мес после окончания программы лечения.

В дополнение к перечисленным категориям предлагается использовать еще несколько показателей, обязательных для окончательной оценки эффективности лечения в сравниваемых при клинических испытаниях в группах больных НХЛ. Из них 3 являются первостепенными:

1) **общая выживаемость** среди всех больных, которая исчисляется от момента включения в исследование до смертельного исхода от любой причины;

2) **«бессобытийная» (eventfree) выживаемость** (для больных с CR, CRu и PR - от того же момента до прогрессии, рецидива или смерти от любой причины (time to treatment failure - TTF) и

3) **выживаемость без прогрессии** (для всех больных - со времени включения в исследование или начала лечения до прогрессирования или до смерти от НХЛ). «Вторичными» (second end points) считаются еще 4 показателя, применимые и в каждом отдельном случае:

1) **продолжительность безрецидивного периода (disease free survival)** - время от 1-й оценки ответа до рецидива (только для больных с CR, CRu);

2) **длительность ответа (response duration)** для больных с CR, CRu и PR - с того же момента до рецидива или прогрессирования;

3) **смертность**, непосредственно связанная с НХЛ (cause-specific death) - среди всех больных

4) **время до следующего лечения** (все больные - от момента начала лечения до начала другого).

По данным American Cancer Society, общая 5-летняя выживаемость больных НХЛ в 1975-1977 гг. была 48%, в 1984-1986 гг. - 53%, в 1996-2002 гг. - 63% (рис. 40).



Рисунок 40. Пятилетняя выживаемость при НХЛ. Мировые показатели, оба пола.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте определение злокачественным лимфомам, какие группы заболеваний объединяет эта нозологическая группа?
2. Что такое лимфогранулематоз, кто впервые описал это заболевание?
3. В каких возрастных группах может встречаться лимфогранулематоз?
4. Какие группы лимфатических узлов поражаются наиболее часто при лимфогранулематозе?
5. Что включает в себя определение «симптомы интоксикации»?
6. Чем отличается пункционная биопсия от открытой биопсии?
7. Какие гистологические варианты лимфогранулематоза вы знаете?
8. Как называется диагностическая для лимфогранулематоза клетка?
9. Что можно увидеть на рентгенограмме у больных лимфогранулематозом с поражением медиастинальных лимфатических узлов?
10. Какой радиоизотопный препарат используется для диагностики распространенности поражения у больных лимфогранулематозом?
11. Сколько стадий лимфогранулематоза вы знаете?
12. Какие методы лечения используются у больных лимфогранулематозом?
13. Какие схемы полихимиотерапии (I линии) наиболее часто используются у больных лимфогранулематозом?
14. Какие факторы являются прогностически неблагоприятными у больных лимфогранулематозом?
15. Как и в каких дозах проводится лучевая терапия у больных лимфогранулематозом?
16. Как оценивают результаты лечения больных лимфогранулематозом?
17. Каковы отдаленные результаты лечения больных лимфогранулематозом?
18. Охарактеризуйте заболеваемость неходжкинскими лимфомами.
19. Каковы этиопатогенетические особенности НХЛ?
20. Охарактеризуйте понятия лимфомогенеза и молекулярной генетики НХЛ.

21. Приведите классификацию неходжкинских лимфом по морфологии и иммунофенотипам.
22. Назовите морфологические признаки, объединяющие неходжкинские лимфомы в группы сходного гистологического строения.
23. В чем заключается иммунологическая диагностика неходжкинских лимфом?
24. В чем особенности диагностики и клинической картины неходжкинских лимфом?
25. Как проводится определение распространенности (стадирование) НХЛ?
26. Назовите основные принципы лечения неходжкинских лимфом.
27. Какие критерии объективной оценки являются обязательной частью лечения НХЛ?
28. На каких параметрах основан Международный прогностический индекс?

Вопросы по теме, выносимые на зачет:

1. Злокачественные лимфомы в структуре общей онкологической заболеваемости: в мире, РФ и Челябинской области.
2. Этиология, факторы риска, меры первичной и вторичной профилактики злокачественных лимфом.
3. Дифференциальная диагностика злокачественных лимфом.
4. Факторы прогноза риска, рецидивирования злокачественных лимфом.
5. Алгоритм диагностического поиска при подозрении на злокачественную лимфому.
6. Инструментальные и лабораторные методы диагностики лимфогранулематоза и лимфосарком.
7. Лечение лимфосарком. Показания для комбинированного и комплексного лечения.

Темы для реферативных сообщений

1. Современная точка зрения на возникновение злокачественных лимфом.
2. Методы профилактики злокачественных лимфосарком.
3. Современные возможности комбинированной терапии злокачественных лимфосарком и болезни Ходжкина.
4. Тенденции в хирургическом лечении лимфом и лимфогранулематоза.
5. Современное состояние первичной и вторичной профилактики при лимфосаркомах.
6. Новые направления в медикаментозном и лучевом лечении лимфом и болезни Ходжкина.

Использованная литература.

1. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей. Перевод с английского под редакцией А.Д. Каприна, А.Х. Трахтенберга // Практическая медицина. Москва. 2014. 649с.
2. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи). Атлас / Под общей редакцией Н.В. Кунгурова. Екатеринбург, 2016. 176с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // Москва, 2016. 250с.
4. Клинические лекции по онкологии. Под редакцией проф. В.Г.Лалетина и проф. А.В.Щербатых // Иркутск, 2009. 152с.
5. Леонтьева А.А., Демина Е.А. Лечение распространенных стадий лимфомы Ходжкина: обзор литературы // Клиническая онкогематология. 2015; 8(3): 255–266.
6. Онкология. Под редакцией Д. Касчиато. Пер. с англ. -М.: Практика, 2008. 129с.
7. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под редакцией В.М. Моисеенко. - М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015. 456с.
8. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И. Переводчиковой // Практическая медицина. Москва, 2013. 512с.
9. Хронический лимфолейкоз. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Целуйко С.С., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А. // Изд-во: Амурская государственная медицинская академия. Благовещенск, 2015. С.: 103-122.
10. http://www.wcrf.org/cancer_statistics/world_cancer_statistics.
11. <http://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/all-cancers/by-country/>
12. <http://globalcancermap.com/>
13. <http://www.lymphoma.ru/>

ЛИМФОМЫ

учебное пособие

Подписано в печать 20 июня 2016 года.
Гарнитура «Times New Roman». Формат 60х84 1/16
Усл.печ.л. 1,2. Тираж 1000 экз. Заказ № 272

Отпечатано ТОО «Принт Спринт»
Тел.: +7 (7172) 49 45 35