

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лечебный факультет

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Реферат

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

Выполнил _____
подпись, дата

клинический ординатор Д.А. Стоян
инициалы, фамилия

Проверил _____
подпись, дата

инициалы, фамилия

Красноярск, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ	3
1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ	4
1.1 Эпидемиология заболевания.....	4
1.2 Этиология и патогенез	4
2 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ	7
2.1. Общие симптомы заболевания	7
2.2. Клинические изменения показателей крови	8
3 ДИАГНОСТИКА	10
3.1 Лабораторные диагностические исследования.....	10
3.2 Инструментальные диагностические исследования.....	11
3.3 Иные диагностические исследования	13
4 ЛЕЧЕНИЕ	14
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	17
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	18

АКТУАЛЬНОСТЬ

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) занимает около 10–30% в структуре всех злокачественных лимфом, поражая преимущественно людей трудоспособного возраста [1,8].

Лимфома Ходжкина — первое опухолевое заболевание, при котором была показана возможность излечения даже при распространенных стадиях заболевания. История развития диагностики и терапии этого заболевания в России насчитывает более 50 лет исследований и разработок. Первое применение и становление полихимиотерапии лимфомы Ходжкина в Санкт-Петербурге и России связано с именем М.Л. Гершановича. Несколько позднее Б.А. Колыгиным были внедрены детские протоколы лечения кЛХ. Внедрение в клиническую практику метода высокодозной полихимиотерапии (ВДПХТ) с аутологичной трансплантацией костного мозга (аутоТГСК) и аллогенной трансплантацией костного мозга (аллоТГСК) осуществлено под руководством Б.В. Афанасьева.

Несмотря на успехи в оптимизации противоопухолевой химиотерапии первой линии, проблема не решена: у 15–30% пациентов с классической лимфомой Ходжкина отмечается резистентность или рецидив заболевания после первой линии терапии [1].

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание. К опухолевой популяции ЛХ относят клетки Ходжкина, клетки Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. ЛХ характеризуется выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением [2].

1.1 Эпидемиология заболевания

Заболеваемость лимфомой Ходжкина (ЛХ) в Российской Федерации составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год, смертность достигает 0,61 случаев на 100 000 населения в год (в 2016 г. впервые было выявлено 3 129 человек, умерло 879 человек). Заболевание возникает в любом возрасте, но первый пик заболеваемости находится в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России среди заболевших преобладают женщины [4]. Второй пик заболеваемости приходится на возрастную группу в возрасте более 50 лет. В половой структуре заболеваемости можно отметить то, что при ранней форме заболевания значимых различий между мужской и женской популяцией нет, однако поздними формами болеет преимущественно мужское население.

1.2 Этиология и патогенез

Этиология неизвестна. В настоящее время широко изучается роль вирусов в этиологии злокачественных лимфом и лимфогранулематоза, однако бесспорных доказательств вирусной теории не получено. Наряду с этим обсуждается значение в развитии заболеваний ионизирующего излучения, иммуносупрессии и генетических факторов.

В основе болезни лежит образование гранулем с разрастанием волокнистых структур в лимфатических узлах и органах. Характерной

особенностью гранулем является наличие гигантских клеток Березовского – Штернберга размером 25-80 мкм, содержащих 2 и более круглых или овальных ядра, иногда напоминающих ядро мегакариоцита, с звездчатым расположением хроматина и большими синими нуклеолами, а также клеток Ходжкина – крупных одноядерных клеток с более базофильной, чем в многоядерных клетках, цитоплазмой и сходным с ними строением хроматина (рис.1).

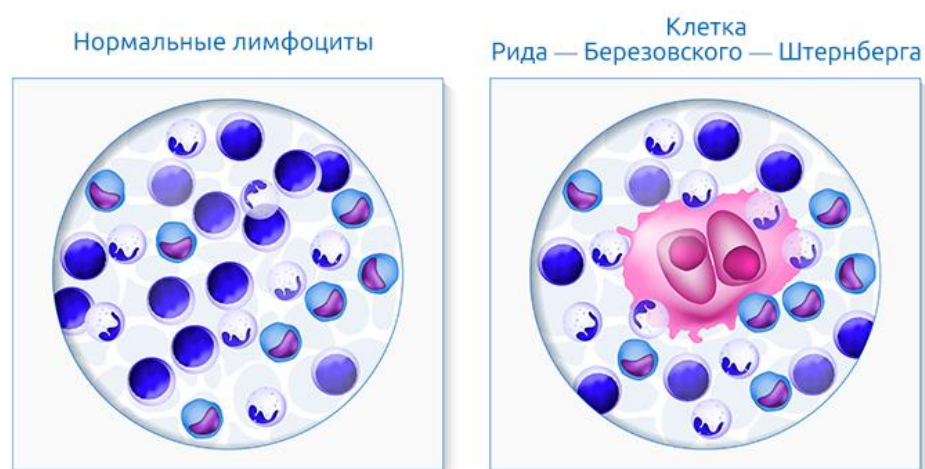


Рисунок 1 – Клетка Березовского-Штернеберга

О злокачественной опухолевой природе этих клеток свидетельствуют прежде всего результаты цитогенетических исследований – обнаружение анеуплоидии (некратное гаплоидному набору уменьшение или увеличение числа хромосом) и разрушения структуры хромосом. Относительно происхождения гигантских клеток Березовского – Штернберга единого мнения не существует, однако большая часть данных свидетельствует, что они образуются из клеток моноцитарно-макрофагального ряда – АПК, которые можно обнаружить в паракортикальных областях лимфатических узлов.

Выделено 4 гистологических варианта лимфогранулематоза:

1. лимфогистиоцитарный;
2. смешанно-клеточный;

3. нодулярный склероз;
4. лимфоидное истощение.

Существует определенная зависимость между морфологической картиной и течением процесса. При варианте с лимфоидным преобладанием возможно длительное течение заболевания (до 15 лет), смешанноклеточный вариант соответствует классическому течению лимфогранулематоза (с длительностью 3 – 4 года), вариант с лимфоидным истощением может протекать подостро. Для нодулярного склероза типично вовлечение лимфатических узлов средостения и позднее появление общих симптомов.

2 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ

2.1. Общие симптомы заболевания

Клинические симптомы заболевания очень разнообразны. Чаще всего начинается все с бессимптомного увеличения периферических лимфоузлов (шейных или надключичных). Эти лимфоузлы обычно являются безболезненными и не спаянными с кожей. При пальпации плотноэластической консистенции, иногда образуют крупные конгломераты.

До 10% случаев начинается с симптомов интоксикации (В-симптомы):

- лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления;
- ночные профузные поты;
- похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев.

Лихорадка и общая интоксикация как начальные признаки являются плохими прогностическими признаками и нередко сочетаются с гистологической картиной лимфоидного истощения. Повышение температуры тела обычно имеет перемежающийся характер, при подостром течении и в терминальной стадии наблюдается волнообразная лихорадка с прогрессирующим укорочением интервалов между волнами. У 1/3 больных отмечается кожный зуд, подчас весьма мучительный.

Начавшись с поражения лимфатических узлов, процесс затем распространяется практически на все органы. У большинства больных увеличена селезенка, выявляются очаги инфильтрации в легких, инфильтрация плевры с накоплением жидкости в плевральной полости, в которой иногда обнаруживают клетки Березовского – Штернберга. При инфильтративном росте опухоли средостения возможно поражение (проращение) перикарда, трахеи, пищевода.

Печень обычно увеличивается уже на поздних стадиях заболевания, поражение органа проявляется неспецифическими симптомами – увеличением уровня в сыворотке крови щелочной фосфатазы, снижением содержания

альбуминов; специфические гистологические признаки обнаруживают при биопсии. Лимфогранулематозные гранулемы могут локализоваться и в подслизистом слое желудочно-кишечного тракта и щитовидной железе, почках, молочной железе, оболочках спинного мозга. В процесс вовлекаются и кости; частота поражения плоских костей составляет 40 – 50 %. Больных беспокоят боли в позвоночнике, груди, ребрах, рентгенологические изменения выявляют позднее.

Также у пациентов с массивным поражением средостения отмечается боль в груди, кашель, одышка, симптомы сдавления верхней полой вены.

2.2. Клинические изменения показателей крови

Изменения крови непостоянны, при генерализованных формах наблюдается:

- нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево и тенденцией к относительной и абсолютной лимфоцитопении;
- значительно увеличена СОЭ;
- у 1 – 3% больных выявляют гиперэозинофилию.

Показатели эритроцитов и тромбоцитов могут длительное время оставаться нормальными, но по мере прогрессирования болезни часто возникают анемия и умеренная тромбоцитопения.

Картина костномозгового пунктата малохарактерна, в трепанате иногда обнаруживают гистологические признаки лимфогранулематоза (клетки Березовского – Штернберга, эозинофилия, ретикулярный фиброз).

Иммунологические сдвиги обуславливают частоту развития у больных опоясывающего герпеса, гепатита, других вирусных инфекций.

В зависимости от степени распространенности процесса выделяют 4 классические стадии лимфогранулематоза; каждая стадия подразделяется на 2 подгруппы – А (при отсутствии) и В (при наличии общих симптомов –

лихорадки, ночных потов, снижения массы тела). Буквой «Е» обозначают локализацию процесса во внемлимфатическом органе, «S» – в селезенке (табл.1).

Таблица 1 – Стадии лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина)

Стадия	Клиническая картина
Стадия I	Поражение лимфатических узлов одной области (I) или поражение одного внемлимфатического органа (IE).
Стадия II	Поражение лимфатических узлов двух областей и более по одну сторону диафрагмы (II) или то же и локализованное поражение одного внемлимфатического органа (IE) по ту же сторону диафрагмы
Стадия III	Поражение лимфатических узлов любых областей по обеим сторонам диафрагмы (III), сопровождающееся или локализованным поражением одного внемлимфатического органа (III E), или поражением селезенки (IIIS), или поражением и того и другого органа (IIIES).
Стадия IV	Диффузное поражение одного или более органов с поражением лимфатических узлов или без него.

3 ДИАГНОСТИКА

У каждого пациента, который был направлен с подозрением на ЛХ или уже с выявленной ЛХ, при первичном приеме необходимо собирать анамнез. При сборе анамнеза особое внимание стоит уделить наследственному анамнезу, обратив внимание на наличие у родственников лимфопролиферативных заболеваний.

При первичном осмотре особый акцент необходимо делать на:

1. сроки и темпы увеличения лимфоузлов (основной симптом ЛХ – лимфаденопатия, развивающаяся постепенно и асимметрично);
2. неспецифические симптомы интоксикации (лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев),
3. симптомы поражения верхнего средостения (навязчивый непродуктивный кашель, синдром сдавления верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ).

3.1 Лабораторные диагностические исследования

После сбора анамнеза и общего осмотра каждому пациенту необходимо назначить следующие лабораторные исследования [2]:

- общий (клинический) анализ крови развернутый с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы с оценкой абсолютного содержания лейкоцитов и количества ретикулоцитов, оценкой скорости оседания эритроцитов;
- общий (клинический) анализ мочи;
- анализ крови биохимический общетерапевтический с включением следующих параметров: ЛДГ, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, билирубина, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, калий, натрий, хлор, кальций

(другие параметры биохимического анализа крови могут быть включены в исследование на усмотрение врача);

- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) с включением следующих параметров: протромбин, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, тромбиновое время, антитромбин III, плазминоген, D-димер.

Пациентам перед проведением первой линии противоопухолевой терапии в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации рекомендуется проводить следующие исследования [2]:

- молекулярно-биологического исследования крови на вирус гепатита В (Hepatitis B virus) и на вирус гепатита С (Hepatitis C virus);
- молекулярно-биологического исследования крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV-1);
- молекулярно-биологического исследования крови на вирусы Эпштейн-Барр, цитомегаловирус и вирус простого герпеса.

Данные исследования необходимы для наличия сопутствующих инфекционных заболеваний и планирования необходимой сопутствующей терапии.

Молодым людям (в возрасте до 18 лет) рекомендуется определение иммунного статуса (исследование уровня иммуноглобулинов G, A и M) в крови для уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости назначения соответствующей профилактики [11,13].

3.2 Инструментальные диагностические исследования

Компьютерная томография с контрастированием грудной клетки, шейно-надключичных и подмышечных областей, а также брюшной полости и малого

таза является обязательным стандартом обследования при установлении стадии заболевания и подтверждения ремиссии по окончании лечения. При невозможности выполнения КТ в полном объеме абсолютно обязательно проведение исследования грудной клетки в случае отсутствия изменений на стандартных рентгенограммах, а также при очень больших размерах лимфатических узлов средостения. Это необходимо для исключения не выявляемых при обычной рентгенографии увеличенных лимфатических узлов в средостении в первом случае и поражения легочной ткани и перикарда во втором случае.

Рентгенография легких – обязательно в прямой и боковой проекциях исключительно в случаях полной невозможности выполнения КТ.

Ультразвуковое исследование всех групп периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, печени и селезенки, щитовидной железы при больших размерах лимфатических узлов шеи.

Сцинтиграфия костей (если не выполнялась позитронно-эмиссионная томография - ПЭТ) и при показаниях – рентгенография костей.

Для больных, которым планируется лечение с использованием противоопухолевых антибиотиков адрибластин и блеомицин (в схемах ABVD и BEACOPP) помимо стандартного обследования сердечнососудистой и дыхательной систем обязательно исследование фракции сердечного выброса и функции внешнего дыхания до лечения, а при сниженной фракции выброса – дополнительно 1-3 раза в процессе лечения и после его окончания [3].

ПЭТ является факультативным методом диагностики, высокоинформативным, но не обязательным, так как возможность выполнения ПЭТ имеется не во всех регионах России. При наличии возможности выполнения ПЭТ, она может быть использована как при первичной диагностике в первую очередь у больных с минимальным объемом опухоли, так и для выбора сокращенной программы лечения [2,3,12].

3.3 Иные диагностические исследования

Основным анализом, позволяющим подтвердить диагноз лимфогранулематоза, является микроскопическое исследование образца опухолевой лимфоидной ткани, полученной при биопсии [2,3].

- Тонкоигольные биопсии лимфоидной ткани могут быть диагностически значимыми, но не всегда
 - Краевые биопсии лимфоидной ткани мало информативны.
 - Фрагментация материала крайне затрудняет его оценку.
 - Желательно согласование объема биопсии с патологом.
 - Крайне желательно присутствие патолога при биопсии.
 - Материал для патологоанатомического исследования должен быть помещён в фиксирующую среду как можно быстрее. Нельзя допускать высыхания материала.
- Соотношение объёма фиксирующей среды к объёму фиксируемого объекта не менее чем 10:1
 - Время фиксации не должно быть менее 12 и более 48 часов.

Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефициальным результатам ИГХ.

Гистологический материал должен сопровождаться направлением, содержащим информацию о пациенте, длительности и характере заболевания, локализации очага поражения, описании биопсии [13].

4 ЛЕЧЕНИЕ

На V международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в сентябре 2001 года в Кельне схема ABVD была признана «золотым стандартом». Схемы I линии ABVD (АБВД) [9,10]:

1. адриамицин (доксорубицин) 25 мг/м² в 1-й и 14-й дни в/в
2. блеомицин 10 мг/м² в 1-й и 14-й дни в/в
3. винбластин 6 мг/м² в 1-й и 14-й дни в/в
4. ДТИК (имидазол-карбоксамид, дакарбазин, детисен) 375 мг/м² в 1-й и 14-й дни в/в.

Перерыв между циклами 2 недели.

При ранних стадиях и благоприятном прогнозе для лечения больных с I и II стадиями без факторов риска используется сокращенная программа лечения, которая включает 2-4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD + облучение только зон исходного поражения в суммарной очаговой дозе (СОД), не превышающей 30 Гр [14].

Для больных с ранними стадиями и неблагоприятным прогнозом необходим больший объем терапии. Наиболее распространенной программой является комбинация из 4-6 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD + облучение зон исходного поражения в СОД не более 30-36 Гр.

В настоящее время для группы больных с распространенными стадиями широко используются различные варианты программы первой линии BEACOPP, созданные Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (German Study Hodgkin's Lymphoma Group GSHG). Было предложено 3 варианта этой программы (табл. 2).

Таблица 2 – Варианты схемы BEACOPP

Препарат	Путь введения	Дозы, мг/м ²			Дни введения
		BEACOPP - эск	BEACOPP - 14	EACOPP - 14	
Циклофосфан	в/в	1250	650	650	1
Доксорибуцин	в/в	35	25	50*	1
Этопозид	в/в	200	100	100	1-3
Прокарбазин	внутри	100	100	100	1-7
Преднизолон**	внутри	40	40***	40***	1-14
Винкристин	в/в	1,4	1,4	1,4	8
Блеомицин	в/в	10	10	—	8
G-CSF	п/к	5 мг/кг планово	5 мг/кг планово	5 мг/кг планово	9-12 или более
День возобновления цикла		22	15	15	
Число циклов		6	8	6	
*допускается разделение полной расчетной дозы на 2 введения в 1 и 2 дни **возможна замена на дакарбазин 375мг/м2 в/в в 1-й день ***в программах BEACOPP-14 и EACOPP-14 преднизолон принимается только дни 1-8, отмена в один день, но при плохой переносимости отмены – в 3 дня.					

Однако, при оценке отдаленных результатов эффективность программы BEACOPP–базовый оказалась не выше, чем у программ ABVD и MOПП, поэтому в настоящее время программа BEACOPP - базовый не используется.

В программе BEACOPP - эскалированный цикл возобновляется каждый 21 день, то есть перерыв составляет 14 дней.

В программе BEACOPP–14 используются те же дозы химиопрепаратов, что и в BEACOPP - базовый, но интенсификация режима достигается за счет сокращения интервала между циклами до 6 дней, для чего с 9 по 13 дни в обязательном плановом порядке, как часть цикла, независимо от числа лейкоцитов на 9-й день цикла вводятся колониестимулирующие факторы в

стандартных дозах и цикл возобновляется на 15 день, так что перерыв составляет лишь 6 дней.

Обе эти программы включают лучевую терапию в СОД 36-40 Гр на остаточные лимфатические узлы размером более 2,5см и/или зоны исходно больших опухолевых масс. Отказ от лучевой терапии возможен только у больных, выполнивших ПЭТ-КТ до начала лечения и после 2-го цикла химиотерапии (ПЭТ-2) в случае сокращения пораженных лимфатических узлов до размеров менее 2,5см после окончания химиотерапевтического этапа. В России предпочтение отдается программе BEACOPP-14.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что исследования ЛХ непрерывно продолжаются, осталось огромное количество неизвестных вопросов. Однако нет сомнения в том, что постоянное совершенствование своих знаний и знакомство с новыми методами лечения и диагностики для практикующих врачей-онкологов и врачей-гематологов является первостепенно важным. Именно «движение в ногу со временем» позволит не только молодым, но и опытным специалистам, оказать значимое влияние на ситуацию с ЛХ, которое будет проявляться в увеличении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Афанасьев, Б.В. Гематология: Руководство для врачей / Б.В. Афанасьев. — СПб.: Специальная литература, 2008. — 238 с.
2. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 9–27.
3. Демина Е.А. et al. Лимфома Ходжкина // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 28–43.
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
5. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. КОСТА, Санкт-Петербург, 2006.
6. Поддубная, И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Российское профессиональное общество онкогематологов, Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Национальное гематологическое общество / И.В. Поддубная, В.Г. Савченко. — М., 2018. — С. 22–37.
7. Adams H.J.A., Nievelstein R.A.J., Kwee T.C. Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma // Blood Rev. Churchill Livingstone, 2015. Vol. 29, № 6. P. 417–425.
8. Ansell, S.M. Hodgkin lymphoma: Diagnosis and treatment / S.M. Ansell // Mayo Clinic Proceedings. — 2015. — Vol. 90, № 11. — P. 1574–1583.

9. Engert A. et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: Final results of the GHSG HD7 trial // J. Clin. Oncol. 2007.
10. Meyer R.M. et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. 2012.
11. Good R.A. Relations between immunity and malignancy. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1972. Vol. 69, № 4. P. 1026–1032.
12. Kanoun S., Rossi C., Casasnovas O. [18F]FDG-PET/CT in hodgkin lymphoma: Current usefulness and perspectives // Cancers. 2018.
13. Kennedy-Nasser A.A., Hanley P., Bollard C.M. Hodgkin disease and the role of the immune system // Pediatric Hematology and Oncology. NIH Public Access, 2011. Vol. 28, № 3. P. 176–186.
14. Von Tresckow B. et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30, № 9. P. 907–913.