Федеральное государственное образовательное учреждение

высшего образования «Красноярский государственный медицинский

университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

**Реферат на тему:**

«Лимфопролиферативные заболевания»

Выполнил:

Клинический ординатор

1го года обучения

Комарова Вера Сергеевна

Кафедральный руководитель ординатора:

К.м.н. Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Красноярск

2023

**Оглавление:**

1. Определение, классификация
2. Лимфома Ходжкина

2.1Определение, предрасполагающие факторы

2.2 Распространённость и эпидемиологияя

2.3Этиологические факторы лимфопролиферативных процессов.

2.4Патоморфологическая характеристика.

2.5 Дифференциальная диагностика и клиническая картина

2.6 Лечение

3. Неходжкинские лимфомы

3.1 определение, клиника

3.2 Клиническое стадирование НХЛ, особенности обследования больных с НХЛ

3.3 Методы лечения

4. Литература

**1.Определение, классификация**

**Лимфомы** – это группа гематологических заболеваний лимфоидной ткани, характеризующаяся увеличением лимфатических узлов и/или поражением внутренних органов

Существует 2 группы лимфом:

Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз)

-Первичное опухолевое заболевание лимфатической системы, характеризующееся гранулематозными разрастаниями с наличием клеток Березовского Штернберга . Впервые описано Томасом Ходжкиным в 1832 г

Неходжкинские лимфомы

-Разнородная группа злокачественных опухолей, различающихся по морфологическому строению, иммунофенотипу, клиническим проявлениям, ответу на лечение и прогнозу

Новообразования, исходящие из элементов лимфатического узла или экстранодальной лимфоидной ткани называются ЛИМФОМАМИ. Лимфомы относят к заболеваниям кроветворной ткани – гемобластозы, среди которых выделяют лейкозы (2/3), и саркомы (гематосаркомы) на долю которых приходиться 1/3. Для лейкозов характерно первичное поражение костного мозга; для гемобластозов характерным является наличие даже на 1 этапе развитие очаговых опухолевых разрастаний из элементов кроветворной ткани без поражения костного мозга (лимфатического узла). Между ними есть общие критерии: лейкозы могут сопровождаться поражением лимфатических узлов, нейрооболочек, плевры и так далее. Гемобластозы могут при диссеминации захватывать костный мозг (лейколизация) или генерализовываться (гематосаркоматоз). В гистологической классификации гематосарком различают:

**Классификация ВОЗ лимфопролиферативных заболеваний:**

* Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфоцитарная лимфома
* В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
* Лимфоплазмоцитарная лимфома
* Селезеночная лимфома маргинальной зоны
* Волосатоклеточный лейкоз
* Миелома или плазмоцитома (солитарная и внекостная)
* Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома)
* Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (с или без моноцитоидными В-клетками)
* Фолликулярная лимфома
* Лимфома из клеток зоны мантии
* Диффузная В-крупноклеточная лимфома
* Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
* Первичная лимфома серозных полостей
* Лимфома/Лейкоз Беркитта

**В-клеточные лимфопролиферативные процессы с неопределенным опухолевым потенциалом**

* Лимфоматоидный гранулематоз
* Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, полиморфноклеточный тип

**В-клеточные лимфопролиферативные заболевания, не вошедшие в классификацию ВОЗ**

* В-крупноклеточная лимфома
* Первичный амилоидоз (AL)
* Болезнь тяжёлых цепей
* Внутрисосудистая

**2. Лимфома Ходжкина**

**2.1 Определение, предрасполагающие факторы**

**Лимфома Ходжкина, Лимфогранулематоз** – это злокачественная опухоль лимфатических узлов и лимфатической системы с последующим возможным вовлечением других органов; патоморфологическим субстратом опухоли являются крупные многоядерные клетки Березовского-Штернберга, Пирогова-Рида. Впервые заболевание было описано в 1832 году Томасом Ходжкиным, и в 1865 году была сформирована эта нозология. В 1904 году на VII Съезде немецких патологов был введён термин ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ, и в 2001 году в самой последней рекомендации ВОЗ для обозначения этой болезни был предложен термин ЛИМФОМА Ходжкина. На сегодняшний день этиологические факторы полностью не установлены. Выделяют несколько теорий возникновения лимфом Ходжкина:

1. Инфекционная - в семьях с больными ЛГМ заболеваемость выше почти в 3 раза. Описан случай одновременного заболевания сразу нескольких одноклассников лимфомой Ходжкина. По мнению немногочисленных учёных туберкулёз, дифтеробацилла, грибки, стафилококки, кишечная палочка способны спровоцировать возникновение этой патологии.
2. Вирусная
3. Иммунодефицитная - снижение иммунной реактивности, в результате чего проявляется склонность к вирусным инфекциям, герпесу, развитию солидных опухолей, высокий уровень простагландинов, моноцитоз (признак подавления Т-В-лимфоцитов).
4. Опухолевая – подчиняется законам опухолевой прогрессии, уницентричность, метастазирование, распространением атипичных клеток гематогенным и лимфогенным путями.

**Предрасполагающие факторы:**

* хроническая антигенная стимуляция,
* иммунодефицит и вирусные инфекции.

Первичное онкогенное событие, запускающее развитие опухоли:

* Генетические нарушения

Примерами первичных онкогенных событий являются транслокации t(8;14), t(2;8) и t(8;22) при лимфоме Беркитта;

t(11;14) при лимфоме из клеток мантийной зоны;

t(14;18) при фолликулярной лимфоме.

Вторичное онкогенное событие -генетические нарушения, появляющиеся в ходе прогрессии опухоли и отягчающие ее течение. Вторичные генетические нарушения при лимфомах сравнительно однообразны по последствиям: в большинстве случаев повреждаются гены, регулирующие клеточный цикл, что усиливает пролиферацию клеток.

Вкаждом случае лимфатической опухоли клиническая картина и прогноз зависят от следующих факторов: из какой субпопуляции лимфоцитов и где возникла эта опухоль, а также какие онкогенные события в ней произошли.

* Генетические повреждения при лимфомах можно подразделить на две крупные категории: активация протоонкогенов и инактивация генов–супрессоров опухолевого роста.
* Ведущим механизмом активации протоонкогенов при лимфатических опухолях являются хромосомные транслокации.

**Хромосомные нарушения при различных НХЛ**



Нарушение функции клеточного иммунитета выражается снижением ответа на митогены в культуре и снижением реакции замедленного гиперчувствительности при внутрикожном введении туберкулина и Т-зависимых антигенов. Кроме этого, при ЛГМ отмечается нарушение взаимодействия Т и В лимфоцитов. Нарушение супрессорной функции Т-лимфоцитов при проявлении гипергаммаглобулинемии. Клинически- склонность к вирусным инфекциям, наклонность к аутоиммунным цитопениям, снижением резистентности к бактериальным инфекциям. Большинство учёных придерживаются уницентрического происхождения лимфомы Ходжкина.

**2.2 Распространённость и эпидемиологияя**

В России заболеваемость лимфомой Ходжкина составила 2,3 на 100 тыс. населения, в США – 2,8 на 100 тыс. Мужчины болеют в несколько раз чаще, чем женщины. Заболеваемость встречается в любом возрасте, но кривая имеет два пика – 15-35 лет, а второй после 50. В последнее время наличие второго пика подвергается сомнению. Среди молодых больных преобладают женщины, а среди старших возрастных групп - мужчины. Среди молодых больных преобладают женщины. Среди больных старших групп – мужчины.

**Эпидемиология НХЛ**

В мировой эпидемиологии НХЛ занимают 10 место в статистике злокачественных новообразований. Наибольший уровень заболеваемости регистрируется в Северной Америке (у мужчин 15,6 на 100 тыс. Населения). Наименьший – в Китае (1,3 на 100 тыс. Населения). НХЛ ~ 70% от всех случаев лимфом, индолентные формы – 30- 40% . 5% всех ЗНО у мужчин и 4% - у женщин. НХЛ является причиной около 5% случаев смерти от новообразований. Риск заболевания повышается с возрастом и достигает пика к 80 годам. Наибольший рост заболеваемости в США, Европе, Австралии. Болеют люди всех возрастов, чаще мужчины. Продолжительность жизни зависит от морфологического типа лимфомы. Заболеваемость НХЛ имеет неуклонную тенденцию к росту, что обусловлено постранением населения и ростом числа ВИЧ-инфицированных. Дети наиболее часто болеют НХЛ в Египте, Кувейте, Португалии; лимфомой Беркитта – в Уганде и Нигерии

**2.3 Этиологические факторы лимфопролиферативных процессов.**

В многочисленных исследованиях отмечается зависимость между инфицированностью вирусом Эпштейн-Барр и частотой возникновения лимфомой. При этом у инфицированных больных риск возникновения лимфомы Ходжкина в 3 раза выше, чем в неинфицированной популяции. Также высокий риск возникновения лимфомы Ходжкина у больных с инфекционным мононуклеозом. Однако патогенез лимфомы Ходжкина остается не вполне ясным. В настоящее время среди многочисленных теорий возникновения клеток Березовского-Штернберга выделяют гипотезу немецких ученых: крупные одноядерные клетки (Ходжкина) и Березовского-Рид-Штернберга являются результатом моноклональной пролиферации зрелых В-клеток, происходящих из зародышевого центра фолликула лимфатического узла. Эти клетки, избежав апоптоза, получили возможность неконтролируемой пролиферации. При этом основным звеном патогенеза данной патологии является блок апоптоза. Иммунологическими маркерами, имеющими дифференицально-диагносическое значение, являются антигены CD15 и CD30 обычно при отсутствии CD45 и редкой экспрессии CD 20 клетками Березовского-Рид-Штернтберга. Лимфома Ходжкина сопровождается угнетением Т-клеточного иммунитета. Больные подвержены различным вирусным инфекциям, в первую очередь герпетическим (H.Zoster). Реже Лимфома Ходжкина сочетается с туберкулезом.

**прочие факторы:**

* Системная красная волчанка
* Ревматоидный артрит
* ЛГМ → НХЛ
* Лечение по поводу рака яичников
* Гиперинсоляция

**2.4 Патоморфологическая характеристика.**

Диагноз лимфомы Ходжкина устанавливается исключительно гистологически и считается достоверным только в том случае, если найдены специфические двуядерные или многоядерные клетки Березовского — Рид — Штернберга. Цитологическое исследование обязательно на первом этапе диагностики для выработки плана обследования. Однако этим методом не всегда возможно установить вариант лимфомы Ходжкина и провести дифференциальный диагноз с различными типами крупноклеточных неходжкинских лимфом. Для адекватного гистологического исследования лимфатический узел должен быть удален целиком, ибо полноценная диагностика возможна только при исследовании структуры всего узла. Это связано с тем, что нередки ситуации, когда опухолью поражена лишь часть удаленного лимфатического узла. В сложных дифференциально-диагностических ситуациях необходимо проводить иммуноморфологическое исследование опухолевой ткани.

**Согласно современной международной морфологической классификации выделяются 4 гистологических варианта классической лимфомы Ходжкина:**

1) с нодулярным (узловатым) склерозом

2) смешанно-клеточный;

3) богатая лимфоцитами классическая лимфома Ходжкина (Lymphocyte-rich classical Hodgkin's Lymphomа);

4) с лимфоидным истощением (или подавлением) по типу диффузного фиброза или по так называемому ретикулярному типу.

**Лимфогистиоцитарный**. Выраженная лимфоидная пролиферация гистиоцитов. Диффузно-очаговая и неравномерное скопление эозинофилов и плазматических клеток. Характерных клеток Березовского — Рид — Штернберга мало. Очаги некроза отсутствуют.

**Смешанноклеточный вариант.** Пестрый клеточный состав лимфатического узла с большим количеством клеток Березовского — Рид — Штернберга с очагами некроза. Чаще поражен весь узел, но возможно очаговое поражение узла.

**Нодулярный склероз**.Развитие грубоволокнистых прослоек соединительной ткани, делящей лимфатический узел на отдельные узлы, в которых типичные клетки Березовского — Рид — Штернберга, очаги некроза на фоне скопления нейтрофилов и гистиоцитов.

**Лимфоидное истощение**. Беспорядочное развитие соединительной ткани, значительное уменьшение числа клеток, пролиферация атипичных гистиоцитов и клеток Березовского — Рид — Штернберга.

Своеобразие классической лимфомы Ходжкина определяется ее морфологическим субстратом: наличием полиморфноклеточной гранулемы, образованной лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, гистиоцитами, плазматическими клетками, среди которых редко располагаются крупные одноядерные клетки Ходжкина и гигантские дву- или многоядерные клетки Березовского-Рид-Штернберга. В различной степени могут быть выражены явления фиброза, встречаются очаги некроза. Нормальный рисунок строения в пораженном лимфатическом узле постепенно стирается. Из всего многообразия элементов гранулемы только клетки Ходжкина и Березовского-Рид-Штернберга являются опухолевыми (доказана их анеуплоидия и клональность). Все остальные клеточные элементы — лимфоциты, гистиоциты, плазматические клетки, эозинофилы и т.д. — составляют реактивный компонент и не являются опухолевыми; считается, что они отражают реакцию лимфоидной ткани на пролиферацию клеток Березовского — Рид — Штернберга.

Вариант с нодулярным склерозом чаще встречается у молодых больных, среди которых преобладают женщины. При этом варианте больше ранних стадий с поражением лимфатических узлов только выше диафрагмы. Своеобразие архитектоники опухолевой ткани обусловлено наличием тяжей коллагена, делящих узел на участки округлой формы — нодули.

Смешанно-клеточный вариант встречается преимущественно у больных старшей возрастной группы. Этот вариант имеет классическую морфологическую картину, когда рисунок строения лимфатического узла стерт, а клетки Ходжкина и опухолевые клетки Березовского-Рид-Штернберга редко разбросаны среди лимфоцитов, эозинофилов, гистиоцитов и др.

Богатая лимфоцитами классическая лимфома Ходжкина встречается редко. При гистологическом исследовании в лимфатическом узле, среди реактивных клеток преобладают малые лимфоциты, а клетки Ходжкина и Березовского-Рид-Штернберга немногочисленны. Этот вариант лимфомы Ходжкина имеет наиболее благоприятное течение — 15-летняя выживаемость больных достигает 90%.

Вариант с лимфоидным истощением весьма редок. Среди диффузного фиброза обнаруживаются небольшие скопления различных клеточных элементов, преобладают опухолевые клетки Березовского-Рид-Штернберга. Вариант характеризуется плохим прогнозом.

Наиболее часто и приблизительно в равных соотношениях встречаются варианты с нодулярным склерозом и смешанно-клеточный (30-45% каждый) и одинаково редко (до 10%) — богатый лимфоцитами и с лимфоидным истощением.

**2.5 Дифференциальная диагностика и клиническая картина**

**Дифференциальная диагностика** лимфомы Ходжкина проводится с крупноклеточными лимфомами, как В-, так и Т-клеточной природы: также с неспецифическими лимфаденитами. Клетки, напоминающие клетки Ходжкина и типа Пирогова-Лангханса (крупные, многоядерные клеточные элементы) могут встречаться при туберкулезе и актиномикозе и вызывать диагностические затруднения. Однако отсутствие многоядерных клеток Березовского-Рид-Штернберга позволяет, как правило, провести дифференциальный диагноз даже на уровне световой микроскопии.

**Клиническая картина.**

Выделяют 3 формы течения.

Острая – характеризуется быстрым началом, высокой температурой тела, адинамией, проливными потами, поражением печени, легких и др.

Подострая – происходит неудержимое прогрессирование процесса, анемия, истощение.

Уточнение первичной локализации при этих формах невозможно.

Хроническая – (92% случаев) средняя длительность установления диагноза около 3 месяцев с момента клинических проявлений( туберкулез, ревматизм, лимфаденит, мононуклеоз, инфекции, сифилис).

+ Общие симптомы – проявляются повышением температуры тела до субфебрильных, фебрильных цифр, сохраняющееся до 2-3 дней с неплохой переносимостью, ремитирующим характером, слабостью. Повышенная потливость (чаще по ночам), кожный зуд – ограниченный или генерализованный. Похудание – 10% и более от массы тела, боли в суставах, мышцах, головные боли.

Локализация пораженных лимфоузлов :

В 90% случаев поражаются лимфоузлы выше диафрагмы, лимфоузлы кольца Вальдейера-Пирогова, околоушные, затылочные и локтевые поражаются редко

**Клиническая картина ЛГМ**

У большинства больных с лимфомой Ходжкина выявляется безболезненное увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов. Хотя механизм неясен, боль редко может возникать в пораженном болезнью месте сразу после употребления алкогольных напитков, что иногда является ранним признаком диагноза.

Другие проявления заболевания развиваются с его распространением по ретикулоэндотелиальной системе, как правило, в соседних областях. Достаточно рано может появляться невосприимчивый к обычной терапии интенсивный зуд. К общим симптомам относятся лихорадка, профузные ночные поты и потеря аппетита, приводящая к потере веса (>10% массы тела за прошедшие 6 месяцев); наличие этих симптомов может свидетельствовать о вовлечении медиастинальных и/или ретроперитонеальных лимфатических узлов, внутренних органов (печени) или костного мозга. Часто выявляется спленомегалия; гепатомегалия бывает редко. У больных часто встречается лихорадка Пеля–Эбштейна (высокая лихорадка продолжительностью несколько дней, сменяющаяся нормальной или пониженной температурой, длящейся от нескольких дней до нескольких недель). На распространенных стадиях заболевания часто развивается кахексия.

Поражение костного мозга, как правило, бессимптомное, однако может сочетаться с развитием остеобластных очагов и изредка с болевым синдромом и компрессионными переломами. Поражение центральной нервной системы, желудка и кожи встречается редко, и может указывать на неконтролируемую лимфому Ходжкина, обусловленную ВИЧ.

Локальное сдавление опухолевыми массами часто вызывает следующие симптомы:

* Желтуху, обусловленную интрапеченочным или экстрапеченочным сдавлением желчных протоков
* Отек нижних конечностей ([лимфедема](https://www.msdmanuals.com/ru/профессиональный/нарушения-сердечно-сосудистой-системы/заболевания-лимфатической-системы/лимфедема)) за счет сдавления лимфатических сосудов таза или паха
* Тяжелая одышка и хрипы на фоне компрессии трахеобронхиального дерева в связи с заболеванием средостения
* Кавитация или образования в легких за счет инфильтрации легочной паренхимы, которая может симулировать долевое уплотнение легочной ткани или бронхопневмонию

Эпидуральная инвазия с компрессией костного мозга может приводить к развитию параплегии. Синдром Горнера и паралич гортани свидетельствуют о сдавлении увеличенными лимфатическими узлами шейных симпатических нервов и возвратного гортанного нерва. Сдавление корешков спинного мозга приводит к невралгии.

Поражение медиастинальных лимфоузлов:

* сухой кашель
* боли в грудной клетке
* синдром верхней полой вены
* Генерализованные формы Herpes zoster с развитием некрозов (у 16% больных ЛГМ)
* Поражение забрюшинных лимфоузлов с болевым синдромом и нарушением функции почек
* Симптомы интоксикации: ночные профузные поты, волнообразная лихорадка, потеря массы тела, мучительный кожный зуд

**Симптомы интоксикации Cимвол “В” - наличие одного или более симптомов:**

* ночные профузные поты
* повышение температуры выше 38 С не менее 3-х дней подряд без признаков воспалительного процесса
* потеря 10% веса за последние 6 месяцев/ Символ “А” - отсутствие вышеуказанных симптомов
* ! Зуд не относится к симптомам группы В

**Неблагоприятные факторы риска при ЛГМ:**

* Массивное поражение средостения
* Экстранодальное поражение в пределах стадии, обозначаемое символом “Е” Поражение 3 областей лимфоузлов и более
* Повышение СОЭ > 30 мм/ч при наличии симптомов интоксикации (B)
* Повышение СОЭ > 50 мм/ч при отсутствии симптомов интоксикации (А)

**Диагностика ЛГМ только морфологическая, по биопсии лимфоузла!**

**Классический ЛГМ:**

* Клетки Березовского-Штернберга
* Клетки Ходжкина
* Иммунофенотип: - экспрессия CD15 и CD30 - отсутствие экспрессии CD45

**Парагранулема**

* Отсутствие клеток Березовского- Штернберга
* Атипичные крупные клетки типа «поп-корн»
* Фолликулярные дендритические клетки
* Иммунофенотип: - экспрессия CD20, CD45, CD79A, EMA - отсутствие экспрессии CD15 и CD30

**Молекулярная генетика НХЛ**

* Активация онкогенов вследствие хромосомных транслокаций
* Выключение генов-супрессоров опухолевого роста
* Для НХЛ не характерна геномная нестабильность

**2.6 Лечение**

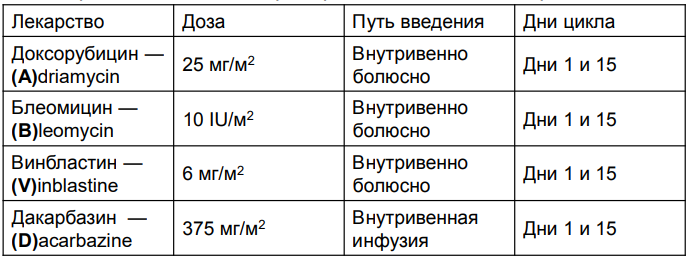
Общие принципы лечения ЛГМ:

* ! Сочетание ПХТ и лучевого метода снижает в 3-4 раза число рецидивов и повышает общую выживаемость
* Радикальная лучевая терапия у ограниченного контингента лиц с благоприятным прогнозоми
* Использование ПХТ позволяет добиться ремиссии у 70-85% больных, однако у 40% больных возникают рецидивы в исходных зонах поражения
* Монохимиотерапия (винбластин, прокарбазин, хлорамбуцил) используется только в качестве паллиативного лечения у ослабленных пожилых больных с невысокой эффективностью 15- 30% полных ремиссий
* Схема МОРР не используется в связи с высокой непосредственной (эметогенной и гематологической) и поздней (бесплодие, миелоидные лейкозы) токсичностью
* ПХТ проводится до полной ремиссии + 2 консолидирующих курса; обычно программа включает от 6 до 12 циклов

**Лечение ЛГМ благоприятного прогноза:**

Схема ABVD признана приоритетной на V международном симпозиуме в 2001 г. В Кельне

Стандартные дозы химиопрепаратов в 28-дневном протоколе

Возможно ограниченное использование радикальной лучевой терапии:

* IA-IIA стадии
* Женщины моложе 40 лет
* Отсутствие факторов риска
* Полные ремиссии у 93-95%
* 5-летняя безрецидивная выживаемость 80-82%
* 15-летняя общая выживаемость – 93-98%

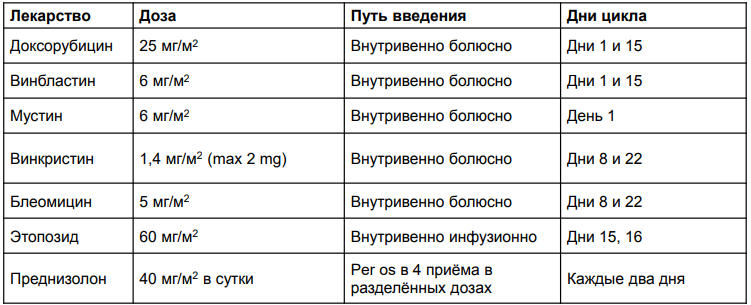
**Лечение ЛГМ промежуточного прогноза :**

* До сих пор не определен оптимальный объем лучевой терапии
* Программа лечения: 4-6 циклов по схеме ABVD + облучение зон исходного поражения СОД 30-36 Гр (40 Гр при зонах исходных массивных поражений) 93-98% полных ремиссий, 79-90% 5-летней безрецидивной и 85-91% 5- летней общей выживаемости

**Лечение ЛГМ неблагоприятного прогноза: (Стэнфордская группа)**

5- летняя выживаемость не превышает 90%, безрецидивная – 40-64%

Программа Stanford V

Химиотерапевтическая часть длится от 8 до 12 нед (обязательна плановая поддержка Г-КСФ), затем лучевая терапия в дозе 36 Гр на остаточные опухоли и/или зоны исходно больших опухолевых масс

**Лечение ЛГМ неблагоприятного прогноза (ХТ второй линии, «терапия спасения»):**

* Частота полных ремиссий на Стэнфордской и Германской программах составляет более 90%, 5-летняя безрецидивная – 80-85% и 5-летняя общая выживаемость – 85-96%
* Все рецидивы ЛГМ делят на поздние (более 12 мес. после окончания лечения) – 20-25% всех случаев и ранние (менее 12 мес.) – 50% всех случаев
* Лучше поддаются лечению рецидивы после ЛТ и поздние (после многолетних ремиссий)
* Схемы: CEVD, DICEP, IVE, ESHAP, DHAP, mini-BEAM, dexa-BEAM и др.
* Частота полных ремиссий 25-40%
* Мегадозная ХТ с трансплантацией костного мозга (при 1-ом раннем и 2-ом рецидиве) - На первом этапе индукционная терапия по схеме dexa-BEAM / IVAM / DHAP / ASHAP, после достижения полной/ частичной ремиссии мобилизация клеток-предшественников с помощью КСФ - Высокодозный этап: BEAM или CBV + аутомиелотрансплантация на 5-7 дн

1. **Неходжкинские лимфомы(НХЛ)**

**3.1 определение, клиника**

Неходжкинскими лимфомами (лимфосаркомой, НХЛ) называют злокачественные поражения лимфатической системы, которые не являются лимфомой Ходжкина. Это группа онкологических заболеваний, отличающихся между собой по степени злокачественности, скорости развития опухолевого процесса и имеющейся симптоматике.

Клиника НХЛ

Анамнез недлителен, от нескольких дней до 1, максимально 2-х месяцев. Симптомы биологической активности (беспричинная лихорадка, потеря массы тела, ночная потливость) вариабельны. Клинические проявления обусловлены локализацией и массой опухоли. Более 50% НХЛ (преимущественно из зрелых В-клеток) у детей инициально локализуются в брюшной полости: илеоцекальная область, аппендикс, восходящая кишка, мезентериальные и другие группы внутрибрюшных лимфоузлов. Характерным инициальным симптомокомплексом является клиника острого живота: боли, тошнота и рвота, симптомы кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочнокишечного кровотечения или перфорации кишки. Однако первым проявлением может быть просто увеличение живота при общем удовлетворительном состоянии ребенка. - НХЛ являются самой частой опухолью брюшной полости у детей старше 5 лет и ведущей причиной кишечной непроходимости у школьников. Эта локализация типична для стремительно растущей лимфомы Беркитта (ЛБ), прогрессирование симптомов сжато во времени, требует немедленной диагностики и срочного начала терапии. При физикальном осмотре у больного иногда бывает можно пропальпировать опухоль и, как правило, выявляется значительная гепатоспленомегалия, асцит. Если есть периферическая лимфаденопатия, то она локализуется ниже диафрагмы. Даже в отсутствии специфического поражения почек у больных ЛБ часто развивается острая почечная недостаточность, обусловленная метаболическими расстройствами (синдром острого лизиса опухоли, СОЛ), что, наряду с инфекционными осложнениями, является основной причиной летального исхода на догоспитальном этапе и в первые дни лечения. Локализация опухоли в средостении и тимусе (20-25% НХЛ детского возраста) наиболее часто присуща Т-ЛБЛ. Проявляется нарушениями дыхания, приводит к развитию симптомов сдавления органов, локализующихся в средостении: навязчивый кашель без признаков воспаления, затруднение дыхания и глотания, иногда потеря голоса. Развивается синдром сдавления верхней полой вены - головные боли, расширение вен и отек шеи, лица. Часто развивается гидроторакс, усиливая симптомы дыхательной недостаточности; выпот в перикард может привести к тампонаде сердца. Быстро присоединяются поражение костного мозга с цитопенией и ЦНС с судорогами, нарушением сознания. Учитывая быстрый рост опухоли эти симптомы быстро становятся жизнеугрожающими. 10-15% НХЛ у детей локализуются в лимфоидных образованиях Вальдейерова кольца, головы и шеи, с вовлечением слюнных желез, отеком нижней челюсти, односторонним увеличением глоточной миндалины с соответствующей симптоматикой, включая парезы черепно-мозговых нервов как первой презентации болезни. Лимфома с поражением только периферических лимфатических узлов у детей бывает нечасто (10~12% случаев). Пораженные лимфоузлы имеют различную степень увеличения и плотность, ненапряженные, на ранних стадиях неспаянные с окружающими тканями, расположены асимметрично, чаще выше уровня диафрагмы или по обе ее стороны, с тенденцией к образованию конгломератов. В отличие от лимфаденита, лимфоузлы при НХЛ безболезненны, не имеют местной кожной гиперемии, не инволюционируют после курса антибактериальной терапии. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) может быть при любом описанном выше симптомокомплексе, проявляется головной болью, не связанной с приемом пищи рвотой, обусловленными сдавлением опухолью болевыми симптомами, нарушениями зрения и слуха, парезами и параличами, особенно при внутричерепной и эпидуральной локализации опухоли. Другие инициальные локализации: почки, кости, орбита, кожа, щитовидная и слюнная железы, печень (редко) – сопровождаются соответствующей симптоматикой. При выявлении быстро растущей опухоли любой локализации (особенно в брюшной полости) у детей до 14 лет, кроме младенцев, надо прежде всего исключать НХЛ. С НХЛ у детей и подростков часто ассоциированы неотложные состояния: кишечная непроходимость, синдром «острого живота» - кровотечение, инвагинация, перфорация; синдром сдавления верхней полой вены (СВПВ) и нарушения дыхания; синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) и развитие острой почечной недостаточности; при локализации опухоли в эпидуральном пространстве ведущими являются неврологическая симптоматика и выраженный болевой синдром.

Молекулярная генетика НХЛ:

* Активация онкогенов вследствие хромосомных транслокаций
* Выключение генов-супрессоров опухолевого роста
* Для НХЛ не характерна геномная нестабильность

**3.2 Клиническое стадирование НХЛ, особенности обследования больных с НХЛ**

Клиническое стадирование НХЛ:

* Используется адаптированная классификация Ann Arbor
* Для НХЛ экстралимфатических локализаций внесены коррективы: - Ко II стадии относится только региональное метастазирование - Диссеминация в пределах органа/ ткани не всегда относится к IV стадии заболевания (например, поражение кожи)

**Особенности обследования больных с НХЛ:**

* Общеклинические методы
* Фиброларингоскопия
* ФГС
* УЗИ / КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, лимфоузлов брюшной полости, пахово-подвздошных областей
* Трепан-биопсия костного мозга
* Биопсия печени по показаниям
* Сцинтиграфия лимфоузлов с Ga и костей с Тс

**3.3 Методы лечения**

**Хирургическое лечение НХЛ:**

* I стадия НХЛ желудочно-кишечного тракта при наличии осложнений: кровотечение, кишечная непроходимость, перфорация
* При II стадии и при наличии неблагоприятного прогноза у пациентов с I стадией лечение дополняется неоадъювантной и консолидирующей ПХТ по схеме CHOP / COP 2-3 цикла
* При больших кровоточащих опухолях – паллиативные операции с последующей ПХТ не менее 6 циклов
* Гиперспленизм

**Лучевая терапия НХЛ:**

* Высокоэффективна, в качестве самостоятельного метода применяется редко
* В основном в составе комбинированного химиолучевого лечения
* Химиолучевое лечение проводится, как правило, по методике «сэндвич»: 2-3 цикла ПХТ – ЛТ в дозе 32-36 Гр – 2-3 цикла ПХТ
* При индолентных НХЛ преимущество отдается схеме СОР, при агрессивных - CHOP

**Гормонотерапия НХЛ:**

* В качестве самостоятельного лечения применяется при НХЛ низкой степени злокачественности и при паллиативном воздействии
* Оказывают противоопухолевое действие в 20-80% случаев без отрицательного воздействия на гемопоэз
* Используют преднизолон и его аналоги
* Биоэквивалентные дозы ГКС: дексаметазон/метилпреднизолон – 1:5; дексаметазон / преднизолон – 1:6; метилпреднизолон / преднизолон – 1: 1,25
* Обычно используют в качестве компонента комбинированного лечения НХЛ

**Химиотерапия НХЛ (1):**

* Универсальный метод лечения НХЛ при всех гистотипах, стадиях и локализациях
* НХЛ чувствительны к большинству химиопрепаратов
* Общая эффективность монохимиотерапии – 60-70%, частота полных ответов – 10-20%
* Общая эффективность ПХТ – 85-95%, полные ремиссии – 40- 60%
* ПХТ при НХЛ обычно проводят короткими циклами 1-2 нед. с интервалами 2-4 нед.
* Чувствительность определяется не ранее, чем через 2 цикла лечения
* После полной ремиссии проводят 2-3 цикла консолидирующей терапии
* Если во время цикла опухолевые узлы быстро уменьшаются, а во время перерыва вновь увеличиваются, говорят о резистентности НХЛ
* При частичной ремиссии лечение продолжают до полной или развития токсичности; возможен вариант смены индукционной терапии на другую схему
* Если в течение 3-4 циклов опухолевые узлы не изменяются – лечение прерывают и проводят повторное морфологическое исследование (возможен фиброз)
* Возможен вариант ВХТ с аутотрансплантацией костного мозга
* При первично резистентных НХЛ используют Salvage therapy (MINE, ESHAP, DHAP, dexa-BEAM)

**Программа лечения НХЛ:**

* Определяется преимущественно степенью злокачественности, стадией и группой риска
* При I-II стадиях – комбинированное химиолучевое лечение
* При III-IV стадиях – химиотерапия
* При агрессивных и высокоагрессивных НХЛ – индукция начинается с ПХТ

ЛИТЕРАТУРА:

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Фолликулярная лимфома. (2020г)

2.Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Лимфома Ходжкина у взрослых. (2020г)

3.Справочник MSD Manuals. Профессиональная версия.<https://www.msdmanuals.com/> .

4. Лекция для студентов, обучающихся по дисциплине – Онкология, лучевая терапия. ДМН, профессор Зуков Р.А.

5.Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Агрессивные нефолликулярные лимфомы — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. (2020г).

6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Лимфома из клеток мантии. (2020г).

7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Лимфома маргинальной зоны. (2020г).

8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Лимфома Беркиттау взрослых. (2020г).