

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра онкологии

С. А. ИВАНОВ, И. В. МИХАЙЛОВ,
В. Н. БЕЛЯКОВСКИЙ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

Учебно-методическое пособие
для студентов 5–6 курсов лечебного факультета медицинских вузов,
врачей-стажеров, клинических ординаторов

Гомель
ГомГМУ
2017

УДК 616-006.441-006.6(072)

ББК 54.113:55.6я73

И 20

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии
с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии
Витебского государственного ордена Дружбы народов
медицинского университета

Н. Г. Луд;

кандидат медицинских наук,
заведующий патологоанатомическим отделением
Гомельского областного клинического онкологического диспансера

С. Л. Ачинович

Иванов, С. А.

И 20 Злокачественные лимфомы: учеб.-метод. пособие для студентов
5–6 курсов лечебного факультета медицинских вузов, врачей-стажеров,
клинических ординаторов / С. А. Иванов, И. В. Михайлов, В. Н. Беля-
ковский. — Гомель: ГомГМУ, 2017. — 24 с.
ISBN 978-985-506-925-7

В учебно-методическом пособии представлены сведения об этиологии, эпи-
демиологии, классификации, клинических проявлениях злокачественных лимфом.
Рассмотрены современные представления о диагностике и лечении лимфопроли-
феративных заболеваний. Изложены основные аспекты дифференциальной диа-
гностики синдрома увеличенного лимфатического узла.

Предназначено для студентов 5–6 курсов лечебного факультета медицин-
ских вузов, врачей-стажеров, клинических ординаторов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом
учреждения образования «Гомельский государственный медицинский универси-
тет» 28 февраля 2017 г., протокол № 2.

УДК 616-006.441-006.6(072)

ББК 54.113:55.6я73

ISBN 978-985-506-925-7

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. Общие понятия	4
2. Этиология	5
3. Эпидемиология	6
4. Морфология и классификация	7
5. Клинические проявления	9
6. Клиническая классификация лимфом.....	12
7. Диагностика	13
8. Дифференциальная диагностика при синдроме увеличенного лимфоузла	17
Лечение	19
Литература	24

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные лимфомы являются актуальной проблемой современной онкологии. Это обусловлено распространением факторов риска и ростом заболеваемости. Сложности при первичной диагностике лимфом связаны с множеством гистологических форм и разнообразием неспецифических клинических проявлений. Особую важность в этом аспекте представляет дифференциальная диагностика синдрома лимфаденопатии. Лечебная тактика предполагает проведение курсов химиотерапии цитостатиками. Знание порядка диагностических и лечебных мероприятий при развитии осложнений лекарственной терапии является основой эффективной помощи пациенту.

1. ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ

Опухоли из клеток лимфатического ряда

Основные типы: лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы

Лимфомы — гетерогенная группа опухолей из лимфоидного ростка кроветворения. Лимфомы, как и лейкозы, относятся к гемобластозам — опухолям из гемопоэтической ткани. Основное отличие лимфом от лейкозов — отсутствие или незначительная выраженность первичного поражения костного мозга, обязательное наличие ограниченных очагов опухолевой ткани. Формирование очагов поражения происходит преимущественно в лимфатических узлах и других лимфатических структурах, хотя может наблюдаться практически в любых частях тела. Кроме того, клетки опухоли могут находиться в кровотоке и лимфотоке как при лейкозах. Выделяют два основных типа лимфом: лимфома Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ). Среди НХЛ выделяют более 20 гистологических вариантов, характеризующихся различными клиническими проявлениями. В большинстве руководств подчеркивается существенное различие ЛХ и НХЛ по клиническим проявлениям, лечебной тактике и прогнозу.

История изучения, номенклатура. Первое описание лимфомы сделано Т. Ходжкином в 1832 г. Изучение морфологических изменений при этом заболевании проводилось в конце XIX – начале XX вв. Заболевание ранее носило названия «лимфогранулематоз», «болезнь Ходжкина», в настоящее время используется термин «лимфома Ходжкина». Изучение неходжкинских лимфом началось с конца XX в., первые исследования проведены Р. Вирховым, который предложил термин «лимфосаркомы». Основные сведения о гистогенезе лимфом получены в конце XX в. при изучении субклеточных структур опухолевых клеток. С 1970 гг. проводилась разработка и совершенствование классификационной системы злокачественных лимфом. Современная классификация НХЛ не включает в себя лимфому Ходжкина, которая рассматривается как особый тип лимфоидной неоплазии.

Гистогенез. Источником развития лимфомы являются клетки-предшественники лимфопоэза, зрелые Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры (НК). Для лимфом характерна системность заболевания: при эволюции заболевания не выявляются закономерности, типичные для эпителиальных злокачественных опухолей и сарком; удаление очага опухолевой пролиферации даже в пределах здоровых тканей не может привести к стойкому излечению. В отношении лимфом не применяется понятие метастазирования, так как распространение лимфоидных клеток по организму является их естественной способностью.

Наиболее частые проявления связаны с формированием очагов опухолевой пролиферации в органах лимфатической системы, нарушением функции соседних органов, изменениями общего характера, изменениями со стороны периферической крови.

Проблемы первичной и уточняющей диагностики лимфом связаны, во-первых, со сложностью раннего первичного выявления; во-вторых, с необходимостью системного обследования для определения распространенности опухоли в организме.

2. ЭТИОЛОГИЯ

Факторы риска: вирусные инфекции, иммуносупрессия, наследственность

Механизм: хромосомные aberrации, антигенная стимуляция онкогенов
Молекулярно-биологические изменения. Опухолевая трансформация клетки происходит в результате хромосомных aberrаций, а динамика опухолевого роста обусловлена повреждением генов-регуляторов клеточного цикла. Хромосомные aberrации могут быть специфичны для определенного типа лимфом, их следствием является перемещение протоонкогена в локус, где он более подвержен стимуляции, т. е. активируется. При возникновении жизнеспособной субпопуляции лимфоцитов-носителей aberrации происходит нарушение клеточной дифференциации и возникает опухолевый клон.

Опухолевые клетки претерпевают структурные и функциональные изменения. В частности, меняется *иммунофенотип* — спектр специфических антигенов на поверхности клетки. Их называют кластерами дифференцировки (Cluster of Differentiation, CD) и обозначают номерами. Каждая опухоль имеет определенный набор кластеров, а также других субклеточных маркеров. Идентификация этих структур (иммунофенотипирование) играет важную роль в установлении типа лимфомы.

Факторы риска. Причины появления хромосомных нарушений в настоящее время находятся в стадии изучения и до конца не ясны. Можно выделить ряд факторов, способствующих возникновению злокачественных лимфом:

- Инфекционные факторы: вирус Эпштейна-Барра, ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека I и V типа, вирус простого герпеса человека (HHV-8), *Helicobacter pylori*, *Chlamydia psittaci*, вирус гепатита С.

- Иммуносупрессивные факторы: врожденный иммунодефицит (синдром Уискотта-Олдрича), приобретенный иммунодефицит (трансплантация органов, СПИД), синдром Шегрена, пожилой возраст.

- Наследственные факторы: заболевания, связанные с нарушением репарации ДНК (атаксия-телеангиэктазия, пигментная ксеродерма); случаи семейной предрасположенности.

- Ионизирующее излучение.

Один из предполагаемых факторов лимфомы Ходжкина — инфекция, вызываемая вирусами Эпштейна-Барра, хотя наряду с данными, свидетельствующими в пользу этой теории, существуют и не укладывающиеся в концепцию факты. Высказываются мнения о возможной роли таких факторов, как занятость на предприятиях деревообработки, воздействие гербицидов.

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЛХ: равномерная распространенность, стабильность показателей заболеваемости, два возрастных пика

НХЛ: эндемичность, рост заболеваемости, старшие возрастные группы

Эпидемиологические показатели отличаются при различных типах лимфом.

Стандартизованные показатели заболеваемости ЛХ в основном незначительно отличаются в разных регионах и колеблются в пределах от 1 (Япония) до 5,5 (Йемен, Ливан) случаев на 100 тыс. населения. Общее ежегодное число впервые заболевших в мире составляет около 150 тыс. ЛХ более распространена среди европеоидов, чем среди чернокожих и азиатов. Чаще заболевают мужчины, отношение М:Ж составляет 1,3–1,4:1. Представляет интерес заболеваемость в различных возрастных группах. Отмечаются два пика заболеваемости: у лиц 15–34 лет и старше 50 лет. Заболеваемость ЛХ относительно стабильна. В Беларуси заболеваемость находится на уровне 2,5–2,7 случаев на 100 тыс. населения; максимум приходится на возрастные группы 20–34 гг. Отношение смертность/заболеваемость составляет 0,25–0,3 (25–30 пациентов из 100 заболевших ЛХ погибают от этой патологии).

Ежегодное абсолютное число заболевших НХЛ в мире составляет более 350 тыс. (2008 г.). Стандартизованные показатели отличаются в разных регионах, от 3 до 9 случаев на 100 тыс. человек в год, максимальная заболеваемость в Северной Америке, Австралии, Северной и Западной Европе, минимальная — в Южной и Восточной Азии. Кроме этого, существуют эндемичность некоторых типов НХЛ: лимфома Беркитта в тропической Африке, IPSID лимфома на Среднем Востоке, Т-клеточная лейколимфома взрослых в Японии и на Карибских островах. Мужчины заболевают чаще, чем женщины, отношение М:Ж составляет примерно 1,3:1. Заболевание развивается чаще в возрастных группах старше 60 лет. Отмеча-

ется постепенное нарастание заболеваемости НХЛ: в течение последних 50 лет показатели увеличились примерно вдвое. В Беларуси заболеваемость находится на уровне 3,6–3,8 случаев на 100 тыс. населения, мужчины — 4,6; женщины — 3,0; максимум приходится на возрастные группы старше 60 лет. Отношение смертность/заболеваемость составляет около 0,6.

4. МОРФОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

НХЛ: В-, Т-, НК-клеточные, более 20 типов,

ЛХ: 5 типов, специфичные клетки Березовского-Штернберга-Рид иммунофенотипирование по CD-антигенам

Гистогенез лимфопрролиферативных заболеваний. Все гемобластозы развиваются из клеток гемопоэтического ряда. Клетки различных звеньев лимфопоэза являются источниками развития опухолей определенного типа. Лимфомы развиваются из предшественников В- и Т-клеток, зрелых В- и Т-клеток, натуральных киллеров (НК), плазмоциты являются источником множественной миеломы. Лимфома Ходжкина имеет В-лимфоцитарное происхождение.

Клеточным маркером ЛХ являются клетки Ходжкина и Березовского-Штернберга (в зарубежной литературе Reed-Sternberg cells). Эти клетки представляют собой трансформированные лимфоциты, отличаются формой ядра: клетки Ходжкина – одноядерные с ярко окрашенным полиморфным ядрышком, клетки Березовского-Штернберга — многоядерные, в классическом варианте — с двумя крупными ядрами в виде «совиных глаз». Злокачественные клетки составляют около 1 % от клеточного состава пораженных лимфоузлов, остальные являются результатом воспалительного ответа на воздействие цитокинов.

Среди ЛХ выделяют 5 морфологических типов (ВОЗ, 1999 г.):

1. Нодулярный склероз (75 %).
2. Смешано-клеточный вариант (20 %).
3. Лимфоидное истощение (1–2 %).
4. Вариант с большим количеством лимфоцитов (встречается редко).
5. Лимфоидное преобладание (3–5 %).

Первые четыре варианта включаются в собирательное понятие «классическая болезнь Ходжкина». Эти заболевания характеризуются сходным клиническим течением и прогнозом и одинаковым иммунологическим фенотипом. Вариант лимфоидного преобладания имеет более благоприятное клиническое течение.

Неходжкинские лимфомы дифференцируют по происхождению (Т-, НК- и В-клеточные); по морфологическим вариантам; по молекулярно-биологическим характеристикам. Морфологические варианты различают в зависимости от размера клеток (крупные vs мелкие) и архитектоники пораженного лимфоузла (диффузные vs фолликулярные). Около 85 % НХЛ исходят из В-клеток.

Классификация неходжкинских лимфом (ВОЗ, 2001)

В-клеточные опухоли	Т- и НК-клеточные опухоли
<u>Из предшественников В-клеток:</u> <i>В-лимфобластная лимфома</i>	<u>Из предшественников Т-клеток:</u> <i>Т-лимфобластная лимфома</i> <i>НК-лимфобластная лимфома</i>
<u>В-клеточные опухоли из периферических (зрелых) клеток:</u> <i>Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома</i> <i>Селезеночная лимфома маргинальной зоны</i> <i>Экстранодальная В-клеточная лимфома MALT-типа</i> <i>Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны</i> <i>Фолликулярная лимфома</i> <i>Лимфома из клеток мантийной зоны</i> <i>Медиастиальная диффузная В-крупноклеточная лимфома</i> <i>Интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома</i> <i>Первичная экссудативная лимфома</i> <i>Лимфома Беркитта</i>	<u>Т-клеточные лимфомы из периферических (зрелых) клеток:</u> <i>Т-клеточная лимфома взрослых</i> <i>Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип</i> <i>Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией</i> <i>Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома</i> <i>Т-клеточная панникулородобная лимфома подкожной клетчатки</i> <i>Грибовидный микоз / синдром Сезари</i> <i>Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифическая</i> <i>Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома, кожная</i> <i>Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома</i> <i>Анапластическая крупноклеточная лимфома</i>

Степень агрессивности НХЛ. Неходжкинские лимфомы разделяют на три группы в зависимости от степени агрессивности. Классификация определяет клинический прогноз и лечебную стратегию.

Индолентные лимфомы — медленно прогрессируют, существуют годами, трудно поддаются лечению, средняя выживаемость исчисляется годами.

Агрессивные лимфомы — прогрессируют быстро, клинические симптомы развиваются в течение месяцев, поддаются лечению, средняя выживаемость исчисляется месяцами.

Высокоагрессивные лимфомы — прогрессируют очень быстро, клинические симптомы развиваются в течение недель и даже дней, средняя выживаемость исчисляется неделями.

В целом более агрессивным течением характеризуются крупноклеточные диффузные лимфомы.

Краткая характеристика наиболее частых морфологических типов неходжкинских лимфом

Фолликулярные лимфомы. Составляют до 25 % всех НХЛ. Источник — клетки центров лимфоидных фолликулов. Характеризуется фолликулярным характером роста, т. е. опухолевые клетки образуют плотные скопления. Чаще развивается медленно, редко имеет агрессивное клиническое течение.

В-крупноклеточные диффузные лимфомы. Составляют 30–40 % всех НХЛ. Источник — клетки герминальных центров лимфоидных фолликулов. Опухолевые клетки не образуют скоплений, а расположены диффузно в ткани органа или лимфоузла. Часто протекает агрессивно, с множественным экстранодальным поражением. Варианты: ме-

диастиальная В-клеточная лимфома (поражение тимуса), интраваскулярная В-крупноклеточная лимфома.

Мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома. До 6–7 % всех НХЛ. Источник — номорфные В-лимфоциты. Морфология и иммунофенотип мелкоклеточной лимфомы соответствуют хроническому В-лимфолейкозу. Клиническое течение схоже с хроническим лимфолейкозом, отмечается ранняя диссеминация, частые интеркуррентные инфекции, характерные изменения периферической крови.

Экстранодальная MALT-лимфома. 7–8 % всех лимфом. Расшировка названия — **Mucosa-Associated Lymphoid Tissue**. Локализация — лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками. Источник — клетки маргинальной зоны лимфоидных фолликулов. Характерно локальное поражение экстранодальных органов: желудок, тонкая кишка, щитовидная железа, молочная железа, орбита, легкие и др.

Лимфома из клеток мантийной зоны. До 10 % НХЛ. Диагностируются, как правило, в распространенных стадиях. Неблагоприятное, агрессивное клиническое течение, множественное экстранодальное поражение.

Лимфома Беркитта. До 2 % НХЛ в мире. Источник — зрелые В-лимфоциты. Отличается от зрелого лимфолейкоза только процентом бластных клеток в костномозговом пунктате. Африканский (эндемический) и европейский (спорадический) типы, агрессивное клиническое течение.

Грибовидный микоз. Менее 5 % всех НХЛ. Источник — Т-хелперы. Поражение кожи, индолентное течение.

5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Поражение лимфоузлов

Поражение лимфатических органов

Поражение экстралимфатических органов

Общие симптомы

Общая характеристика. Клинические проявления лимфом разнообразны, так как могут поражаться различные органы и системы и развиваться общие проявления. Более «пестрая» симптоматика характерна для неходжкинских лимфом, проявления лимфомы Ходжкина относительно типичны. Основные клинические синдромы:

- изменения лимфатических узлов,
- гепатоспленомегалия,
- опухолевый рост в других органах,
- гематологические проявления,
- общие проявления.

Изменения лимфатических узлов. Наиболее частый первый симптом заболевания. Размер лимфоузлов редко превышает 3–4 см. Более характерно изменение нескольких узлов, порой они формируют «пакеты» и «цепочки». Консистенция варьирует от мягкоэластической до плотноэластической. Форма овоидная или округлая. Болезненность нетипична, кроме случаев врастания в нервные стволы. При ЛХ описано появление боли в лимфоузлах при употреблении алкоголя — «алкогольные боли». Кожные покровы над лимфоузлом не изменяются. Распространение опухоли за

пределы узла происходит в далеко зашедших случаях, поэтому гладкие очертания и смещаемость обычно сохранены. Возможна также некротизация пораженного лимфатического узла. Увеличенные лимфатические узлы могут сдавливать соседние анатомические образования: нервные стволы, сосуды, полые органы.

Увеличение шейных лимфоузлов может сопровождаться дисфагией, дисфонией, синдромом Горнера. Подмышечная лимфаденопатия может вызвать отек верхней конечности и молочной железы у женщин из-за нарушения венозного и лимфатического оттока. При локализации в средостении возможно развитие дисфагии, кашля, нарушения внешнего дыхания, синдрома сдавления верхней полой вены, дисфонии, икоты. Пациенты могут ощущать боль в грудной клетке. Если опухоль расположена в брюшной полости, забрюшинном пространстве или в малом тазу возможно развитие метеоризма, запоров, кишечной непроходимости, механической желтухи, а также сдавление мочеточников (гидронефроз), вен таза (отек нижней конечности, варикоцеле). При компрессии ветвей поясничного и крестцового сплетения отмечаются соответствующие неврологические проявления, симулирующие клинику остеохондроза позвоночника. Вращение опухоли в серозные оболочки приводит к образованию выпота в плевральную, перикардальную или брюшную полость. Увеличенные паховые и бедренные узлы могут обуславливать нарушение венозного и лимфатического оттока с развитием варикозного расширения и отека нижней конечности, сдавление сенсорных нервов со снижением чувствительности кожи ног.

Изменения в периферических группах лимфоузлов обычно обнаруживаются непосредственно при пальпации, изменения лимфоузлов средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства, как правило, обнаруживаются при появлении симптомов сдавления.

По мере прогрессирования заболевания отмечается рост числа лимфоузлов, увеличение их в размерах, поражение новых групп, а также развитие новых симптомов, связанных с компрессией соседних органов.

Поражение лимфоузлов весьма характерно для ЛХ. Заболевание чаще дебютирует с увеличения лимфатических узлов шеи или средостения (60–80 % наблюдений). При НХЛ также часто развиваются изменения лимфоузлов, хотя заболевание может протекать с поражением только экстралимфатических органов.

Гепатоспленомегалия. Опухолевый рост в селезенке обнаруживается у большинства (65–86 %) заболевших ЛХ. Изменения в органе обычно сопровождаются увеличением размера, эхоскопически выявляются очаги опухолевого роста. Возможно одновременное развитие гепатомегалии. Поражение селезенки при НХЛ наблюдается значительно реже, чем при ЛХ. Поражение печени при лимфомах выявляется у 5–10 % пациентов. В паренхиме обнаруживаются единичные или множественные опухолевые

узлы. Размеры патологических очагов варьируют в широких пределах. Возможные клинические проявления: тошнота, изжога, тяжесть и боль в правом подреберье, неприятный вкус во рту, желтуха.

Изменения лимфатических органов характеризуется их увеличением и инфильтрацией. В отличие от эпителиальных злокачественных опухолей значительно реже наблюдается изъязвление и локальная боль. При локализации в полном органе возможно развитие обтурации (кишечная непроходимость, затруднение носового дыхания, дисфагия и т. п.)

Изменения экстралимфатических органов

Кожа. Поражение специфично для таких типов НХЛ, как грибковидный микоз и Т-клеточная лимфома взрослых. Характерны множественные патологические очаги в виде полиморфных пятен, бляшек, узлов красновато-багрового цвета. При других типах НХЛ возможно появление единичных очагов в виде розоватых или красноватых бляшек с гладкой поверхностью, со временем увеличивающихся в размере и изъязвляющихся.

Поражение костей при лимфомах обычно сопровождается локальной болью, окружающая реакция мягких тканей обычно мало выражена. Для лимфомы Беркитта характерно поражение костей лицевого скелета.

Общие проявления (так называемые *B-симптомы*) являются признаками общей интоксикации организма и неспецифичны, могут проявляться в любой комбинации. К ним относятся:

- Немотивированное снижение массы тела более, чем на 10 % в течение 6 месяцев.
- Лихорадка свыше 38 °С на протяжении месяца при отсутствии других причин повышения температуры.
- Потливость по ночам в течение месяца.

Гематологические проявления неспецифичны, выявляются у части пациентов. Изменения общего анализа крови могут быть обусловлены поражением костного мозга опухолью или неспецифической токсической реакцией. По мере прогрессирования опухоли часто отмечается снижение количества эритроцитов и гемоглобина — анемия, лейкопения, тромбоцитопения, увеличение СОЭ, у ряда заболевших — панцитопения. Опухолевые клетки в периферической крови, в отличие от лейкозов, не обнаруживаются.

Изменения со стороны костного мозга выявляют путем исследования пунктата из грудины и трепанобиопсии крыла подвздошной кости. Отмечается инфильтрация лимфоидными элементами, гипоплазия эритропоэтического ростка, нарушение нормальной архитектоники костного мозга. В костном мозге увеличивается число лимфоидных клеток, как нормальных, так и опухолевых. Отмечается редукция всех популяций эритропоэза, что объясняют прямым цитотоксическим влиянием опухоли и опосредованным действием провоспалительных цитокинов. Схожие изменения в костном мозге наблюдаются и при гемобластозах.

6. КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИМФОМ

4 стадии в зависимости от распространенности учет В-симптомов

Классификация лимфом по стадиям отражает распространенность опухоли. Цель — распределение больных на группы, требующие различной интенсивности лечения. Используют данные клинического, инструментального, цитологического и морфологического обследования.

В настоящее время используется классификация по стадиям, принятая в Ann-Arbor (США), 1971 г.

Стадия I

— поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры;

— поражение одной лимфатической зоны или лимфатической структуры с вовлечением прилежащих тканей (стадия I с буквенным индексом *E*);

— локализованное поражение одного экстралимфатического органа (*IE*).

Стадия II

— поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы;

— поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы с вовлечением прилежащих тканей (*II E*);

— локализованное поражение одного экстралимфатического органа и его регионарных лимфоузлов с или без поражения других лимфатических зон по ту же сторону диафрагмы (*II E*).

Стадия III — поражение лимфоузлов по обе стороны диафрагмы, может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (*III E*), или с поражением селезенки (*III S*), или того и другого (*III E+S*).

Стадия IV — диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов, изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (нерегинарных) лимфатических узлов.

Примечание.

Поражение легкого, ограниченное одной долей или корнем легкого, в сочетании с лимфаденопатией на той же стороне либо односторонний плевральный выпот с или без поражения легкого, но с прикорневой лимфаденопатией, расцениваются как локальное экстралимфатическое распространение болезни (*E*). Поражение печени и костного мозга всегда расцениваются как диффузное экстранодальное распространение болезни (*IV* стадия).

Каждая стадия должна быть разделена на А и Б в зависимости от отсутствия (А) или наличия (Б) общих симптомов (лихорадка, снижение массы тела, потливость).

7. ДИАГНОСТИКА

Первичная диагностика: выявление патологических очагов и гистологическое подтверждение диагноза

Уточняющая диагностика: исследование периферических, медиастинальных, поддиафрагмальных лимфоузлов, селезенки, печени, легких, костного мозга

Обследование пациента с любой злокачественной опухолью условно подразделяется на этап первичной и уточняющей диагностики. Первичная диагностика — обнаружение признаков заболевания и подтверждение диагноза, уточняющая — точное установление распространенности опухоли и параметров, имеющих значение для выбора лечебной тактики.

Первичная диагностика лимфом сложна, так как проявления заболевания весьма разнообразны, опухоль может локализоваться в любой части тела, специфические симптомы отсутствуют. Основанием заподозрить лимфому являются те же патологические признаки, которые могут указывать на злокачественную опухоль любой локализации:

- проявления токсико-анемического синдрома, лихорадка, потливость;
- появление солидного патологического очага любой локализации, увеличение паренхиматозного органа;
- стойкое увеличение периферических лимфоузлов, без проявлений острого воспаления;
- признаки обструкции полого органа или крупного сосуда;
- признаки поражения нервного ствола, двигательного или чувствительного;
- появление патологических элементов на коже, видимых слизистых оболочках, не исчезающих при лечении;
- патологические выделения (кровь, детрит) из естественных отверстий;
- изменения в общем анализе крови;
- отсутствие эффекта от стандартного лечения при стандартном заболевании в стандартные сроки.

Во всех перечисленных ситуациях необходимо заподозрить наличие опухоли как возможной причины нездоровья и обследовать пораженную анатомическую зону теми методами, которые с высокой степенью надежности позволяют обнаружить или исключить новообразование. При выявлении опухоли принимается решение о получении материала для цито- или гистологического исследования. Техника забора должна соответствовать локализации патологического очага.

Методы обследования, применяемые в диагностике лимфом

Различные методы обследования обладают различной информативностью в отношении определенных органов и тканей. Наибольшую ценность имеют методы обследования анатомических образований, часто поражае-

мых лимфомами: лимфатических узлов, селезенки, печени, легких, костей. В отношении других органов диагностическая тактика такая же, как при других новообразованиях.

Пальпация позволяет обнаруживать изменения в периферических лимфоузлах, селезенке, печени. Пальпаторному обнаружению доступны лимфоузлы размером 1–2 см в зависимости от локализации и выраженности подкожного слоя. Выясняют локализацию, размер, консистенцию, взаимоотношения с окружающими тканями. Метод позволяет получить информацию о наличии патологического очага и планировать дальнейший диагностический поиск. Высока частота ложноотрицательных и ложноположительных заключений, связанных с затрудненной доступностью лимфоузлов или неопухолевой лимфаденопатией.

Ультразвуковое исследование применяется в отношении периферических и поддиафрагмальных лимфоузлов и паренхиматозных органов. Патологические изменения лимфатических узлов могут быть обнаружены при увеличении до размера 7–8 мм. Особенно хорошо доступны обследованию поверхностно расположенные лимфоузлы: шейно-надключичные, подмышечные, паховые, бедренные; в меньшей степени — лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства. Основные эхоскопические признаки лимфомы: снижение эхогенности, утрата дифференцировки структур лимфоузла, уменьшение отношения длины к ширине (в норме 2:1) — узел становится более округлым, менее вытянутым, неоднородность структуры, отсутствие четкой капсулы при выходе опухоли за пределы узла. Метод значительно более информативен, чем пальпация.

Поражение печени, селезенки и других паренхиматозных органов при лимфоме обычно имеет вид гипоехогенного узла неоднородной структуры, с нечеткими очертаниями. Размеры и количество очагов могут варьировать.

Рентгенография используется для обследования грудной клетки и костей. Могут обнаруживаться изменения органов средостения, легких, костных структур. Выполняются обзорные снимки в прямой и боковой проекции, рентгеновская томография. Признаки поражения средостения: расширение срединной тени, обычно двустороннее и асимметричное, сглаживание дуг сердечно-сосудистого силуэта, расширение сосудистого пучка, полицикличность его контуров, симптом «кулис». Важным является определение медиастинально-торакального индекса (МТИ) — отношение максимальной ширины средостения к максимальной ширине грудной клетки на уровне 5–6-го грудных позвонков на рентгенограмме в прямой проекции. Рентгенография не обладает абсолютной чувствительностью в отношении всех групп внутригрудных лимфоузлов, плохо визуализируются структуры переднего средостения, субкаринальные зоны, аорто-легочное окно и др.

Поражение легких наблюдается значительно реже, чем опухолевый рост со стороны тимуса и лимфоузлов. Рентгенологические признаки лим-

фомы легкого соответствуют таковым при эпителиальных опухолях: наличие тени с нечеткими очертаниями, лучистым контуром, часто неоднородной структуры. Часто выявляется плевральный выпот, который может быть связан как с поражением плевры опухолью, так и с затруднением оттока крови и лимфы из-за компрессии сосудов средостения.

Рост опухолевой ткани в костях при лимфомах может иметь характер литических (утрата костной ткани), склеротических (появление тени новообразованной ткани на месте кости) и смешанных изменений. Характерна нечеткость очертаний, нарушение архитектоники костных балок, периостальная реакция. Чаще поражаются длинные трубчатые кости, реже — кости черепа. Количество очагов и их размер вариативны.

Компьютерная томография дает возможность выявления измененных лимфоузлов, которые труднодоступны для обследования другими способами: средостения и поддиафрагмального пространства. Например, при рентгенографии грудной клетки лимфоузлы в области бифуркации трахеи и паратрахеальные могут быть маскированы тенью средостения, при УЗИ брюшинного пространства информативность снижается из-за загазованности кишечника и экранирования эхо-сигнала позвонками.

Магниторезонансная томография обладает в целом теми же возможностями, что и КТ. Кроме того, метод позволяет дифференцировать увеличенные лимфоузлы при воспалительном заболевании и первичной лимфоме, остаточные изменения после успешного лечения и рецидив опухоли.

Радиоизотопная сцинтиграфия используется как для выявления очагов лимфомы в костях и мягких тканях, так и для установления опухолевого характера патологических образований. Применяются радиоизотопы Tc-99 и Ga-67. Препараты накапливаются в очагах остеолитического характера (технеций) и в лимфоидной ткани (галлий). Скенирование тела после введения изотопа позволяет обнаруживать наличие, локализацию и количество патологических очагов. В ряде случаев возникает необходимость установить принадлежность патологического очага к лимфоме, а инвазивная диагностика затруднена (молочная, щитовидная, поджелудочная железа, медиастинальные и поддиафрагмальные лимфоузлы, первично-множественные опухоли). В таких случаях прибегают к сцинтиграфии с цитратом галлия-67.

Получение материала для микроскопии имеет целью достоверное установление диагноза лимфомы и иммунофенотипирование опухоли. Цитологическое исследование клеточного материала характеризуется быстротой, технической простотой, малой инвазивностью, но значительной долей ложноположительных и ложноотрицательных заключений, достоверность метода не превышает 70 %. Цитоскопия имеет значение только для выбора приоритета в диагностическом алгоритме, подтверждение диагноза этим методом в настоящее время не проводится. Материал для цитологического исследования может быть получен путем аспирационной тонкоигльной пункции лимфоузла или паренхиматозного органа.

Гистологическое исследование является единственным методом достоверного подтверждения лимфом. Требуется получение достаточного количества тканевого материала, трактовка микроскопической картины нередко сопряжена с объективными сложностями. Для положительного заключения о наличии лимфомы порой необходимо проведение неоднократных окрашиваний и иммуногистохимического типирования. Обязательно проводится выявление экспрессии антигенных маркеров опухолевых клеток (CD и других). Материал для гистологического исследования может быть получен путем полного или частичного удаления измененного лимфоузла, селезенки, части паренхиматозного органа, трепанобиопсии кости, иссечения патологического очага кожи и т. п. Если имеется поражение нескольких лимфоузлов, то биопсии подвергаются более доступные для удаления, с более длительным анамнезом, с более выраженными проявлениями лимфомы. При изолированном поражении внутрибрюшных (внутригрудных) лимфоузлов прибегают к лапароскопии, лапаротомии, медиастинотомии, торакотомии.

Уточняющая диагностика. При подтверждении диагноза лимфомы проводится обследование пациента с целью выявления очагов опухолевого роста в других органах. Диагностический перечень значительно шире, чем при эпителиальных карциномах, при которых поиск обычно соответствует схеме [первичная опухоль] + [регионарный лимфоколлектор] + [приоритетные зоны гематогенного метастазирования]. При лимфомах обязательно обследование всех групп лимфоузлов, лимфатических органов, легких, печени, костного мозга независимо от клинических проявлений.

Диагностические мероприятия, лимфома Ходжкина

Пальпация периферических лимфоузлов (подчелюстных, шейно-надключичных, подключичных, подмышечных, подвздошных, паховых, подколенных, бедренных, локтевых, затылочных), печени, селезенки.

Осмотр ЛОР-врача (небные миндалины, носоглотка).

Эксцизионная биопсия лимфоузла. Для исследования берется самый ранний из появившихся узлов, который удаляется полностью.

Рентгенография органов грудной клетки.

УЗИ всех групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, парааортальных, подвздошных лимфатических узлов.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости.

Группа крови и резус-фактор, ОАК, БАК (креатинин, мочевины, билирубин, общий белок, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок).

Трепанобиопсия костного мозга из крыла подвздошной кости.

По показаниям: остеосцинтиграфия, сцинтиграфия с галлием, рентгенография костей, биопсия печени.

Дополнительно к перечисленным обследованиям *при неходжкинских лимфомах* проводится:

Иммуногистохимическое исследование опухоли.

Анализ крови на ВИЧ, гепатит В и С.

При необходимости: люмбальная пункция с цитоскопией ликвора, КТ или МРТ головного и/или спинного мозга, эндоскопия органов ЖКТ.

8. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ СИНДРОМЕ УВЕЛИЧЕННОГО ЛИМФОУЗЛА

При всем многообразии клинических проявлений лимфом основным синдромом является изменение лимфатических узлов. Если при экстранодальных локализациях опухоли симптоматика в целом укладывается в картину опухолевого поражения и побуждает к выполнению биопсии, то лимфаденопатия гораздо чаще обусловлена разнообразными неонкологическими заболеваниями, весьма распространена в популяции, трудна для диагностики. Синдром увеличенного лимфатического узла (лимфаденопатия) нередко является камнем диагностического преткновения в работе врача общелечебной сети. Крайние варианты тактических отклонений: гипердиагностика (любой увеличенный лимфоузел становится объектом агрессивного инвазивного обследования) и гиподиагностика («лимфаденит, полечим, понаблюдаем»). Дифференциальная диагностика при лимфаденопатии представляет собой сложную междисциплинарную проблему; позиция онколога в этом аспекте может быть утрированно охарактеризована как определение показаний для проведения инвазивной диагностики — биопсии — лимфатического узла.

Опорные тезисы при дифференциальной диагностике лимфаденопатии

Увеличенными обычно считаются лимфоузлы более 1 см; локтевые — более 0,5 см, паховые — более 1,5 см в диаметре.

Патогенетические варианты увеличения лимфоузлов: пролиферация лимфоцитов в ответ на инфекцию, пролиферация лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию, инфильтрация воспалительными клетками, инфильтрация макрофагами с продуктами патологического метаболизма, инфильтрация злокачественными клетками.

Типы лимфаденопатии в зависимости от распространенности: *локальная* (единичные узлы одной области), *регионарная* (несколько узлов в одной или двух смежных областях), *генерализованная* (узлы более чем в трех областях).

Основные группы заболеваний, сопровождающиеся увеличением лимфоузлов:

- инфекционные: бактериальные, вирусные, грибковые; саркоидоз;
- гемобластозы: лимфомы, лейкозы;
- метастазы рака;
- системные заболевания, сопровождающиеся патологическими иммунными реакциями: коллагенозы, эндокринопатии (надпочечниковая недостаточность, тиреотоксикоз), аллергозы;
- болезни накопления.

Критерии для дифференциальной диагностики:

- анамнез;
- распространенность поражения;
- топические характеристики: локализация, распространенность, размеры, консистенция, болезненность, подвижность лимфоузлов;
- наличие других клинических признаков: увеличение печени, селезенки, лихорадка, кожные высыпания, суставной синдром, поражение легких и др.;
- лабораторные данные;
- серологические данные.

При обнаружении увеличенного лимфатического узла необходимо собрать анамнез заболевания, определить топические характеристики и распространенность процесса.

При локализованной и регионарной лимфаденопатии направленно обследуют органы и анатомические зоны, из которых осуществляется лимфоотток в данные узлы. Если обнаружен очаг воспаления, проводится соответствующая уточняющая диагностика и лечение. Возможно использование аспирационной пункции лимфоузла для обнаружения экссудата.

При отсутствии явных признаков острого воспаления выполняется обязательное инструментальное и лабораторное обследование:

- ОАК, ОАМ, БАК с определением острофазных белков;
- определение маркеров гепатита В и С, ВИЧ, RW;
- рентгенография органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости;

инструментальное исследование зон лимфооттока на предмет опухолевого роста (маммография, ФЭГДС, УЗИ щитовидной железы и т. п.)

При отсутствии данных за опухолевое заболевание возможно назначение курса антибактериальной терапии (аминопенициллины, цефалоспорины, макролиды) с контролем через 2 недели. Если отсутствует эффект от противовоспалительного лечения или обнаруживаются признаки опухолевого заболевания, то выполняют пункцию лимфоузла с цитологическим исследованием материала.

У пациентов с генерализованной лимфаденопатией обследование фокусируется на поиске признаков системного заболевания: кожные высыпания, изменения слизистых оболочек, гепатоспленомегалия, поражение суставов. Проводятся серологические и иммунологические реакции для обнаружения системных инфекций и заболеваний иммунной природы. При отсутствии веских данных за наличие опухолевой патологии приоритет отдается поиску системных неопухолевых заболеваний.

Если данные анамнеза и клинических проявлений свидетельствуют о возможном наличии лимфомы, если неинвазивные методы не позволили точно установить диагноз, если при цитоскопии пунктата обнаружены признаки опухолевого роста, то выполняется биопсия лимфатического узла.

В случае отсутствия гистологической верификации опухоли, но сомнительной клинической картине, принимается решение о динамическом наблюдении через непродолжительные интервалы и выполнением повторной биопсии при необходимости.

Настораживающие клинические и анамнестические признаки, являющиеся аргументом в пользу инвазивной диагностики:

- наличие злокачественной опухоли в анамнезе;
- проведенное обследование дает основание для диагноза злокачественного заболевания;
- размеры лимфоузла больше 3 см и проведенное обследование не позволило определить диагноз;
- отсутствие эффекта от антибактериальной терапии;
- увеличение размеров лимфоузла в течение 2 недель;
- отсутствие уменьшения размеров лимфоузла в течение 4–6 недель;
- увеличение надключичных лимфоузлов;
- наличие общих симптомов: лихорадка, потеря веса, артралгии, гепатоспленомегалия.

9. ЛЕЧЕНИЕ

Учет распространенности, гистологического варианта, факторов риска

ЛХ: химиотерапия + лучевая терапия

Агрессивные НХЛ: химиотерапия ± иммунотерапия ± лучевая терапия

Индолентные НХЛ: химиотерапия / лучевая терапия / «watch-&-wait»

Общие положения. Лечение лимфом проводится с учетом распространенности, гистологических параметров, факторов риска опухоли, степени компенсации витальных функций пациента. При выборе лечения ЛХ приоритетное значение имеет распространенность, т. е. стадия опухоли, при НХЛ — гистологическая форма опухоли.

Факторы риска ЛХ:

- массивное поражение средостения (МТИ по данным рентгенографии $\geq 0,33$ или опухоль средостения $\geq 7,5$ см по КТ);
- массивное поражение селезенки (наличие 5 и более очагов;
- диффузная инфильтрация органа);
- экстранодальное поражение;
- СОЭ ≥ 30 мм/ч в стадии Б и СОЭ ≥ 50 мм/ч при стадии А;
- поражение 3 и более лимфатических областей;
- наличие отдельных лимфатических узлов диаметром > 5 см;
- возраст > 60 лет.

Основные методы лечения

Основным методом лечения является химиотерапия. Используют цитостатики различных групп. Чаще назначается несколько препаратов в виде короткого курса. Комбинация и число курсов варьирует в зависимости

от стадии, гистологической формы, факторов риска. Типовой перечень препаратов, дозировка и последовательность введения в пределах курса (*схема химиотерапии*) утверждается протокольно; название обычно имеет вид аббревиатуры используемых лекарственных средств. Расчет дозы осуществляется на площадь тела. Требуется соблюдение скорости и последовательности введения препаратов, интервала между курсами. Стандартные схемы приоритетного применения называют *первой линией*. При отсутствии эффекта меняют схему (*вторая, третья линия* и т. д.) или увеличивают дозу препаратов. В процессе лечения проводится контроль, направленный на выявление возможных осложнений химиотерапии.

Осложнения химиотерапии: цитопения, стоматиты, энтериты, алоpecia.

Если необходимо повышение дозы или продолжение курсов на фоне цитопении, решается вопрос о трансплантации стволовых гемопоэтических клеток.

Наиболее часто применяемые схемы химиотерапии:

Схема ABVD (ЛХ):

Доксорубин 25 мг/м² в/в, 1 и 14 дни.

Блеомицин 10 мг/м² в/в, 1 и 14 дни.

Винбластин 6 мг/м² в/в, 1 и 14 дни.

Дакарбазин 375 мг/м² в/в, 1 и 14 дни.

Перерыв между курсами 2 недели.

Схема BEACOPP (ЛХ):

Циклофосфамид 650 мг/м² в/в, 1 день.

Доксорубин 25 мг/м² в/в, 1 день.

Этопозид 100 мг/м² в/в, 1–2–3 дни.

Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, 1–7 дни.

Преднизолон 40 мг/м² внутрь, 1–14 дни.

Винкристин 1,4 мг/м² в/в, 8 день.

Блеомицин 10 мг/м² в/в, 8 день 8.

Начало очередного курса через 7 дней после окончания приема преднизолона или на 22 день от начала предыдущего курса.

Схема CHOP R-CHOP (НХЛ)

Винкристин 1,4 мг/м² в/в 1 день.

Циклофосфамид 750 мг/м² в/в 1 день.

Доксорубин 50 мг/м² в/в 1 день.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь, 1-5 дни.

Интервал между курсами 3 недели.

Схема DНАР (ЛХ, НХЛ):

Дексаметазон 30 мг/м² в/в или внутрь 1, 2, 3, 4 дни.

Цисплатин 100 мг/м² в/в в 1 день.

Цитарабин по 2000 мг/м² в/в во 2 день.

Интервал между курсами 21–28 дней.

Схема Деха-ВЕАМ (ЛХ):

Дексаметазон по 8 мг 3 раза в день внутрь 1–10 день.

Кармустин 60 мг/м² в/в 2 день.

Мелфалан 20 мг/м² в/в 3 день.

Этопозид 75 мг/м² в/в 4–7 день.

Цитарабин 100 мг/м² в/в 2 раза в день 4–7 день.

Схема FCM (НХЛ)

Флударабин 25 мг/м² в/в 1, 2, 3 дни.

Циклофосфамид 200 мг/м² в/в 3 день.

Митоксантрон 8 мг/м² в/в 1 день.

Интервал между курсами 3 недели.

СVP (НХЛ)

Циклофосфан 400 мг/м² в/в 1–5 дни.

Винкристин 1,5–2 мг в/в 1 день.

Преднизолон 60 мг/м² внутрь 1–5 дни.

В схемах СНОР и FCM дополнительно может быть применен ритуксимаб 375 мг/м² в/в в 1 день, в таком случае схему обозначают R-СНОР или R-FCM.

Существуют и другие лекарственные схемы, по мере появления новых сведений о заболевании разрабатываются новые.

Лучевая терапия. Используется наружное гамма-облучение и тормозное излучение высоких энергий в стандартном режиме фракционирования — разовая доза 1,8–2 Гр, 5 раз в неделю, суммарная доза — 30–40 Гр. Облучению подвергают пораженные группы лимфоузлов и экстранодальные очаги опухолевого роста. Возможные осложнения: радиоиндуцированные опухоли, гипоплазия мягких тканей.

Иммунотерапия. Используются препараты неспецифического действия — интерферон-α и моноклональные антитела к опухолевым антигенам — ритуксимаб (Мабтера). Эффект интерферона обусловлен снижением активности гена лекарственной резистентности. Противоопухолевые антитела получают путем сенсibilизации лимфоцитов антигенами лимфомы и последующим выделением антител, продуцируемых определенной популяцией лимфоцитов. Введенные в организм пациента антитела связывают опухолевые антигены, что приводит к гибели клеток.

Лечение лимфомы Ходжкина

Тактика определяется стадией заболевания, факторами риска опухоли, общесоматическим состоянием пациента.

Благоприятная прогностическая группа (IA–IIA стадии без факторов риска) — 2–4 курса полихимиотерапии и лучевая терапия на зоны исходного поражения. При IA стадии ЛХ с гистологическим вариантом лимфоидного преобладания возможно проведение только лучевой терапии.

Промежуточная прогностическая группа (I–II стадии и хотя бы один фактор риска) — 4 курса полихимиотерапии и лучевая терапия на зоны исходного поражения.

Неблагоприятная прогностическая группа (III–IV стадии) — 8 курсов полихимиотерапии и лучевая терапия отдельных зон исходного поражения.

Стандартные схемы химиотерапии: ABVD, BEACOPP. При отсутствии эффекта от лечения назначается высокодозная терапия с трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток. При развитии рецидива проводится химиотерапия второй линии (схемы DHAP, Dexam-VEAM) или высокодозная химиотерапия.

Лечение индолентных лимфом

Эти опухоли потенциально излечимы в I–II стадии, при III–IV стадии полная ремиссия практически недостижима или непродолжительна, а лечение мало влияет на показатели выживаемости.

Тактика при I–II стадии индолентных лимфом — локальное воздействие в виде лучевой терапии, при неполном эффекте или рецидиве — монохимиотерапия или полихимиотерапия.

Тактика при III–IV стадии определяется анамнезом заболевания и клиническими проявлениями. Если заболевание существует длительно без признаков прогрессирования, отсутствуют В-симптомы и экстранодальное поражение, нет компрессии функционально важных органов, грубого изменения внешности, локальной боли, допустима выжидательная тактика («watch-&-wait» = «наблюдай и жди»). Появление перечисленных симптомов является основанием для назначения лекарственного лечения. Если прогрессирование выявлено при наблюдении, необходима повторная биопсия для исключения трансформации в агрессивную форму. Применяют схемы моно- и полихимиотерапии до полной ремиссии, лучевую терапию, иммунотерапию (интерферон) для увеличения продолжительности ремиссий. Стандартные схемы химиотерапии: CVP, хлорбутин + преднизолон.

Лечение агрессивных лимфом

На выбор лечебной схемы влияют факторы риска опухоли, совокупность которых оценивается как благоприятный, неблагоприятный или неопределенный прогноз.

На первом этапе проводится полихимиотерапия препаратами 1 линии (CHOP, R-CHOP) с контролем эффекта. Число курсов варьирует от 3–4 при I–II стадии до 6–8 при III–IV стадии. При частичной регрессии дополнительно проводится лучевая терапия на зоны остаточной опухоли. При развитии рецидива, особенно в сроки более 12 мес., применяют препараты 2 линии (DHAP, FCM и другие). При развитии рецидива в ранние сроки или отсутствии эффекта от первичного лечения возможно применение высокодозной химиотерапии — повышение доз препаратов до предельно переносимых. Профилактика цитопенического эффекта проводится путем трансплантации стволовых клеток кроветворного ростка. Альтернативы — применение моноклональных антител, включение в схему интерферона- α .

Диспансеризация имеет целью выявление рецидива опухоли, второй опухоли в зоне облучения. Кратность — через 3 мес. в течение 1 года, через 6 мес. в течение 3 лет, затем ежегодно. Методы: анамнез, физикальное обследование, рентгенография грудной клетки, УЗИ зон интереса, по показаниям КТ и сцинтиграфия с галлием, обследование щитовидной железы и молочных желез (у женщин), если они попадали в зону облучения.

При возникновении рецидива обследование пациента осуществляется по той же схеме, что и при впервые возникшем заболевании.

Результаты лечения зависят от гистологического варианта и стадии опухоли.

Индолентные неходжкинские лимфомы — 5-летняя выживаемость составляет 60–70 % для всех стадий.

Агрессивные неходжкинские лимфомы I–II стадии — 5-летняя выживаемость составляет 60–70 %.

Агрессивные неходжкинские лимфомы III–IV стадии — 5-летняя выживаемость составляет 30–40 %.

Лимфома Ходжкина с благоприятным прогнозом — 5-летняя выживаемость 90–100 %, с промежуточным прогнозом — 80 %, с неблагоприятным прогнозом 50–70 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: сб. науч. ст. / Министерство здрав. РБ, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»; под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. — Минск: Профессиональные издания, 2012. — 506 с.
2. *Ганцев, Ш. Х.* Онкология: учебник / Ш. Х. Ганцев. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — вып. 2. — 516 с.
3. Энциклопедия клинической онкологии: рук-во для практикующих врачей / М. И. Давыдов [и др.]. — М.: РЛС, 2004. — 1536 с.
4. *Дворецкий, Л. И.* Дифференциальный диагноз при лимфаденопатиях / Л. И. Дворецкий // Справочник поликлинического врача. — 2005. — Т. 3, № 2.
5. Онкология: учеб. пособие / под общ. ред. И. В. Залуцкого. — Минск : Выш. шк., 2007. — 703 с.
6. Онкология: национальное руководство / под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072 с.
7. *Переводчикова, Н. И.* Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н. И. Переводчикова. — М.: Практическая медицина, 2011. — 518 с.
8. Руководство по онкологии: рук-во для врачей / под ред. О. Г. Суконко. — Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2015. — 640 с.
9. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013) / под ред. О. Г. Суконко. — Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2014. — 382 с.
10. Engert, A. Hodgkin Lymphoma. A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics / A. Engert, S. J. Horning // Springer International Publishing. — 2011. — P. 381.
11. Hodgkin Lymphoma. Second edition / R. T. Hoppe [et al.]. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — 466 p.
12. Marcus, R. Lymphoma: Pathology, Diagnosis and Treatment / R. Marcus, J. W. Sweetenham, M. E. Williams. — Cambridge University Press, 2007. — 278 p.
13. Evens, A. Non-Hodgkin Lymphoma. Pathology, Imaging, and Current Therapy / A. Evens, K. A. Blum. — Springer International Publishing, 2015. — 344 p.

Учебное издание

Иванов Сергей Анатольевич
Михайлов Игорь Викторович
Беляковский Василий Николаевич

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ЛИМФОМЫ**

**Учебно-методическое пособие
для студентов 5–6 курсов лечебного факультета медицинских вузов,
врачей-стажеров, клинических ординаторов**

Редактор *Т. М. Кожемякина*
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 15.05.2017.
Формат 60×84^{1/16}. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,53. Тираж 265 экз. Заказ № 261.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,

изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель