

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних
болезней и терапии с курсом ПО

д.м.н., профессор  Шестерня П.А.

ТЕМА РЕФЕРАТА

Лимфопролиферативные заболевания

Выполнил: ординатор 1-го года
специальности «Терапия»

Погудина Валерия Валерьевна 

Проверил: к.м.н., доцент кафедры
пропедевтики внутренних болезней и
терапии с курсом ПО

Пелипецкая Елена Юрьевна

Красноярск 2023 г

Оглавление

Актуальность-	3 стр.
Этиология-	3 стр.
Эпидемиология-	3-4 стр.
Классификация-	4-6 стр.
Патогенез-	6-8 стр.
Клиническая картина-	8-9 стр.
Диагностика-	9-10 стр.
Дифференциальная диагностика-	10 стр.
Лечение-	10-11 стр.
Диспансерное наблюдение-	11 стр.
Список литературы-	12 стр.

Актуальность

Лимфопролиферативные заболевания или лимфомы – это гетерогенная группа злокачественных заболеваний, в основе которых лежит клональная экспансия лимфоидных клеток разной степени зрелости, проходящие дифференцировку в периферических лимфоидных органах и тканях (лимфоузлах, селезенке, тимусе, лимфоидной ткани слизистых оболочек). Исключением являются лимфобластные лимфомы и лейкозы, развивающиеся из клеток-предшественниц, находящихся в костном мозге.

Этиология

НХЛ: причины развития заболевания в настоящее время находятся в стадии изучения и до конца не ясны. Можно выделить следующие факторы риска:

- 1) инфекция (вирус Эпштейна-Барр, человеческие Т-лимфотропные вирусы, герпес-вирусы 6, 8 и т. д.);
- 2) наличие хронической иммунной стимуляции: известно, что у больных с инфекцией *H. pylori* часто развиваются MALT-лимфомы желудка;
- 3) различные состояния, приводящие к нарушению иммунного надзора (например, аутоиммунные заболевания);
- 4) иммунодефицитные состояния (приобретенные и врожденные);
- 5) генетическая предрасположенность;
- 6) факторы окружающей среды.

ЛХ: Одним из факторов, приводящих к возникновению заболевания, может быть ЭБВ. Относительный риск заболеть ЭБВ позитивной ЛХ повышен в 4 раза после перенесенной инфекции, но через 15 лет риск полностью нивелируется. Следует отметить, что почти все случаи ЛХ у детей младше 10 лет и у пожилых людей старше 70 лет ассоциируются с ЭБВ, хотя инфекционным мононуклеозом чаще болеют подростки. Имеется генетическая наследственная предрасположенность к ЛХ. Вероятно, имеется связь между иммуносупрессивными состояниями и развитием ЛХ. ВИЧ пациенты болеют ЛХ существенно чаще, чем иммунокомпетентные люди. Хотя ЛХ не является СПИД-индикаторным заболеванием.

Эпидемиология

В связи с гетерогенностью группы заболеваний сложно получить достоверные эпидемиологические данные по каждой из нозологических форм. За последние 50 лет во всем мире удвоилось заболеваемость лимфомами, что может быть частично объяснено ухудшением экологической обстановки, старением населения из-за увеличения продолжительности жизни, улучшением диагностики, а также ростом иммунодефицитных

состояний. На долю лимфом приходится около 6% ежегодно регистрируемых злокачественных заболеваний.

Все лимфомы подразделяются на две большие группы: лимфома Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ).

Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,1 случая на 100000 населения в год (3149 впервые диагностированных больных), 2,2 - в странах Европейского союза и 2,8 - в США. Смертность достигает 0,74 случаев на 100 000 населения в год в России и 0,7 – в Европейском союзе. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России преобладают женщины.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) занимает второе место в мире по частоте и составляет в среднем 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых. По данным различных источников, в западных странах заболеваемость ФЛ равна 5-7 на 100 000 населения. В США ежегодно этот диагноз устанавливается у 14000 человек. В Азиатских странах частота ФЛ существенно ниже (9-10%). Среди жителей Северо-Западного региона России доля заболевших не превышает 11%. Медиана возраста больных составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин приблизительно 1/1,7.

Классификация

В-клеточные опухоли.

I. Опухоли из ранних предшественников В-лимфоцитов:

- лейкомия/лимфома из предшественников В-лимфобластов.

II. Периферические В-клеточные опухоли.

1. В-клеточный хронический лимфолейкоз /пролимфоцитарный лейкоз /лимфома из малых лимфоцитов.

2. Лимфоплазмочитарная лимфома /иммуноцитома.

3. Лимфома из мантийных клеток.

4. Лимфома из фолликулярного центра, фолликулярная

предварительные цитологические категории:

I- мелкоклеточная; II- смешанная мелкие и крупные клетки;

III- крупноклеточная;

предварительные субтипы: диффузная, преимущественно мелкоклеточная.

5. В-клеточная лимфома маргинальной зоны.

Экстранодальная (MALT -- типа +/- моноцитоидные В-клетки).

Предварительный субтип: узловая (+/- моноцитоидные В-клетки).

6. Предварительный тип: Лимфома селезенки, происходящая из маргинальной зоны

7. Волосковоклеточный лейкоз.

8. Плазмоцитома /плазмноклеточная миелома.

9. Диффузная лимфома из крупных В-клеток.

субтип: преимущественно медиастенальная (тимусовая)

В-клеточная лимфома;

10. Лимфома Беркитта.

11. Предварительный тип: В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, Беркитт-подобная.

Т-клеточные опухоли и опухоли из натуральных киллеров.

I. Опухоль из ранних предшественников Т-клеток:

- лейкомия/лимфома из предшественников Т-лимфобластов

II. Периферические Т-клеточные опухоли и опухоли из натуральных киллеров (НК-клеточные).

1. Т-клеточный хронический лимфолейкоз /пролимфоцитарный лейкоз.

2. Лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.

- Т-клеточный тип;

- НК-клеточный тип;

3. Грибовидный микоз /синдром Сезари.

4. Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифическая

предварительные цитологические категории: из клеток среднего размера; смешанная из средних и крупных клеток;

крупноклеточная; из лимфоэпителиоидных клеток;

Предварительный субтип: гепатоспленическая гамма, дельта

Т-клеточная лимфома.

Предварительный субтип: субкутаниальная панникулярная

Т-клеточная лимфома.

5. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

6. Ангиоцентричная лимфома.

7. Интестинальная Т-клеточная лимфома (+/- связанная с энтеропатией).

8. Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых.

9. Анапластическая крупноклеточная лимфома, CD30+, Т- и нуль-клеточного типов.

10. Предварительный тип: анапластическая крупноклеточная лимфома, Ходжкин-подобная.

Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз).

I. Лимфоидное преобладание.

II. Нодулярный склероз.

III. Смешанноклеточный вариант.

VI. Лимфоидное истощение.

V. Предварительный тип: лимфоидно богатый классический вариант болезни Ходжкина.

Патогенез

В патогенезе лимфопролиферативных заболеваний особое место отводится роли онкогенов в развитии заболевания. Так для многих В-клеточных опухолей характерно усиление экспрессии клеточного протоонкогена c-myc.

Протоонкоген с-тус имеет решающее значение для перехода лимфоцитов, а возможно, и других клеток из состояния покоя (период G0 клеточного цикла) в последующие фазы клеточного цикла. Усиление экспрессии с-тус является одним из ранних событий, связанных с активацией лимфоцитов. Прекращение экспрессии с-тус сопряжено с выходом из цикла и возвращение в фазу G0.

Таким образом, неконтролируемая экспрессия с-тус будет препятствовать выходу клеток из цикла и заставит их постоянно размножаться. Именно такая ситуация наблюдается при неопластических В-лимфопролиферативных заболеваниях, когда злокачественные клетки в результате реципрокной транслокации участков хромосом, содержащих локус с-тус, экспрессируют высокий уровень белка с-тус. Этот белок представляет собой команду для клетки осуществить деление. Так, например, в большинстве случаев уже упомянутой лимфомы Беркитта ген, расположенный на длинном плече хромосомы 8 в фокусе 24 (8q24), в результате реципрокной транслокации становится рядом с геном тяжелой цепи "мю", расположенном на хромосоме 14 в локусе q32. Эти два гена соединяются таким образом, что их транскрипция идет в обратном направлении, и ген с-тус транскрибируется с нормальных собственных промоторов, а не с промоторов гена мю-цепи. Считают, что следствием такой транслокации является нарушение нормальных механизмов подавления активности гена с-тус в результате чего клетка постоянно получает сигнал к делению.

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

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

Дальнейшие патогенетические изменения в организме при лимфоме связаны с ростом и метаболизмом опухоли. Очень часто опухолевые клетки подавляют развитие аналогичных нормальных клеток и вызывают иммунологическую недостаточность (иммунодефицитное состояние). У больных лимфомой часто отмечается повышенная склонность к различного рода инфекциям. Кроме иммунологической недостаточности у больных

могут развиваться иммунные реакции, обусловленные продукцией антител направленных против антигенов собственных тканей. Примером этому могут служить случаи развития иммунной гемолитической анемии или иммунной тромбоцитопении у больных с лимфомой.

Клиническая картина

НХЛ чрезвычайно гетерогенна, зависит от гистологического варианта, локализации и степени распространенности злокачественного процесса. Лимфома может локализоваться в любом органе, где имеется лимфоидная ткань (желудочно-кишечный тракт, кожа, головной мозг, молочная железа и т. д.). Массивное поражение внутригрудных лимфоузлов вызывает компрессию органов и крупных сосудов, проявляющуюся кашлем, цианозом, отеком лица, верхней половины тела с развитием дыхательной недостаточности. При значительном распространении опухоли появляются В-симптомы: потеря веса более чем на 10% от исходной массы тела, профузная потливость, лихорадка без признаков инфекции, свидетельствующие о генерализации заболевания и интоксикации. Лейкемизация опухолевыми клетками будет неизбежно приводить к сокращению «плацдарма» нормального гемопоэза. Следствием недостаточности костномозгового кроветворения является развитие цитопении периферической крови. Лейкопения и нейтропения могут быть связаны с увеличением селезенки и повышенным уровнем разрушения клеток крови (явление гиперспленизма). Некоторые опухолевые клетки при ДВККЛ вырабатывают большое количество ростовых факторов. В результате в периферической крови можно видеть нейтрофилез и тромбоцитоз. Индолентные лимфомы (хронический лимфолейкоз, лимфома маргинальной зоны) могут сопровождаться аутоиммунными цитопениями.

ЛХ: 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.

Диагностика

Клиническое обследование

- Сбор анамнеза (в т. ч. семейного)
- Физикальный осмотр, в т. ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта
- Определение наличия В-симптомов
- Определение статуса по ECOG:
 0. Полностью активен, способен переносить нагрузки в том же объеме, что и до начала заболевания
 1. Ограничен в выполнении интенсивных физических нагрузок, но свободно передвигается и может выполнять легкую или сидячую работу – легкую работу по дому, работу в офисе
 2. Свободно передвигается и в состоянии себя обслуживать, но не может выполнять какую-либо работу. Проводит в постели меньше половины светлого времени суток
 3. Возможность себя обслуживать ограничена. Проводит в постели большую часть светлого времени суток.
 4. Не в состоянии себя обслуживать. Прикован к постели или креслу.

Лабораторные методы исследования:

- Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов
- Общий анализ мочи и Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)
- Коагулограмма
- Электрофорез белков сыворотки крови
- Определение группы крови, резус-фактора
- Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ
- У женщин детородного возраста – тест на беременность

Методы лучевой диагностики:

- Рентгенография органов грудной клетки (при невозможности выполнения КТ – в двух проекциях)
- КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза.
- УЗИ периферических лимфатических, внутрибрюшных и забрюшинных узлов и органов брюшной полости может использоваться для контроля за

лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и при оценке эффективности лечения

Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга

- ЭКГ и Эхо-КГ

- Эндоскопическое исследование желудка

Дифференциальная диагностика

НХЛ: В случае дебюта лимфомы с увеличения лимфоузлов, необходимо исключить целый ряд инфекционных и неинфекционных заболеваний, сопровождающихся лимфаденопатией. При подозрении на лимфаденит назначают антибиотикотерапию с контрольным посещением через 2 недели. В случае нормализации лимфоузлов ставят диагноз реактивной лимфаденопатии. При сохранении увеличенного лимфоузла, сомнительных случаях или первичном подозрении на опухолевый процесс показана биопсия морфологической верификацией процесса.

ЛХ: Дифференцировать ЛХ необходимо практически от всех состояний, сопровождающихся лимфаденопатией. В первую очередь исключают наиболее часто встречающиеся причины лимфаденопатий — бактериальные и вирусные инфекции. Во всех сомнительных случаях или при первичном подозрении на опухолевый процесс ответ необходимо искать с помощью морфологического исследования.

Лечение

Для лечения лимфом используют химиотерапию, иммунотерапию и лучевую терапию. Выбор лечения зависит от гистологического варианта лимфомы, стадии и сопутствующих заболеваний.

ХЛ: в качестве первой линии терапии в мире используют два режима лечения: ABVD или BEACOPP.

В России при наличии неблагоприятных факторов риска и при распространенных стадиях заболевания чаще проводят режим BEACOPP в усиленной модификации (блеомицин 10 мг/м² в день 1, этопозид 200 мг/м² в дни 1-3, доксорубицин 35 мг/м² в день 1, циклофосфамид 1200 мг/м² в день 1, винкристин 1.4 мг/м² в день 8, прокарбазин 100 мг/м² с 1 по 7-ой день, преднизолон 40 мг/м² с 1 по 14-ый день). Схема ABVD менее эффективна и менее токсична. BEACOPP более эффективна и более токсична. Для уменьшения токсичности при сохраненной эффективности разработан новый режим лечения для первой линии: AVD+брентуксимаб ведотин (1.2 мг/кг).

ЛТ проводится после завершения программы химиотерапии (ХТ).
Оптимальный интервал между окончанием ХТ и началом лучевой терапии – 2-4 недели (но не более 6 недель).
Расчёт дозы ЛТ должен проводиться в соответствии с МКРЕ-50-62, где указаны относительные точки и суммарные дозы. Разовая очаговая доза не должна превышать 1,8-2,0 Гр, лечение проводится ежедневно 5 раз в неделю. Следует избегать начала ЛТ в пятницу и окончания курса ЛТ в понедельник. Каждое лечебное поле должно подтверждаться рентгеновскими снимками с помощью симулятора или системой контроля изображения на ускорителе.

Диспансерное наблюдение

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

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

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

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

Список литературы

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний/ под ред. Акад. И.В.Поддубной, акад. В.Г.Савченко – М.: ООО «БукиВеди», 2018.- 356с. Савченко В.Г., 2018
2. MSD медицинский справочник.
3. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны. «Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах». Под редакцией Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивника. 2012;2:176-187
4. Поддубная И.В., Османов Е.А., Москаленко О.А., и соавт. Клинические аспекты MALT-лимфом. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:5-6
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М., 2019, МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России, 250 с.
6. Кокосадзе Н.В., Пробатова Н.А., Ковригина А.М., и соавт. Морфологическая диагностика MALT-лимфомы желудка. Вестник Московского онкологического общества. 2009;10:2-4.