

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

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра Педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т. Е.

Проверил: к.м.н., Моргун А. В.

Реферат на тему:

Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) у детей.

Выполнила: врач-ординатор

Козлова А.В.

Красноярск 2019 г.

Содержание.

1. Введение.....	3
2. Основная информация.....	3
3. Определение.....	3
4. Гистологическая классификация и стадирование.....	4
5. Клинические проявления.....	5
6. Диагностика.	6
7. Лечение.....	9
8. Диспансерное наблюдение.....	14
9. Список использованной литературы.....	16

Введение.

Несмотря на редкость, в структуре смертности детей злокачественными новообразованиями занимают второе место после несовместимых с жизнью травм. Невзирая на значительные достижения здравоохранения в последние годы, смертность детей от злокачественных опухолей снижается крайне медленно. Это в значительной степени связано с несвоевременностью их диагностики по самым ранним признакам, которые обязан заметить первым врач педиатр. На педиатра также ложится контроль за обеспечением систематичности лечения, за организацией медицинской и социальной реабилитации и наблюдения за детьми, перенесшими эти тяжелые заболевания.

Педиатру, как и врачу любой другой специальности, редко приходится сталкиваться с детьми, пораженными злокачественными опухолями. За свою врачебную практику среднестатистический педиатр встречает около 8 детей с истинными опухолями. Именно с этим связаны возможные ошибки в диагностике и, как следствие, в лечении. Жизнь пациента зависит, прежде всего, от своевременности диагностики, следовательно, напрямую от «онкологической настороженности» педиатра.

Основная информация.

По частоте встречаемости лимфома Ходжкина занимает 5-е место среди злокачественных заболеваний у детей, уступая лимфобластному лейкозу, неходжкинским лимфомам, опухолям мозга и нейробластоме, и составляет 5-7 % в структуре онкозаболеваний. Заболевание встречается во всех возрастных группах, за исключением детей первого года жизни и редко- до 5-летнего возраста. Среди всех лимфом у детей лимфома Ходжкина составляет около 40%, в возрастной группе до 12 лет чаще болеют мальчики, у подростков соотношение лимфомы Ходжкина у мальчиков и девочек примерно одинаково. Заболеваемость у детей составляет 0,7-0,9 на 100 000 детского населения (по данным международных регистров). Повышенный риск заболеть лимфомой Ходжкина имеют дети с первичными иммунодефицитными состояниями-атаксией-телеангиоэктазией, агаммаглобулинемией, с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

Определение.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) или лимфогранулематоз (ЛГМ) характеризуется плеоморфной лимфоцитарной инфильтрацией со злокачественными многоядерными гигантскими клетками Березовского-Рида-Штернберга.

ЛГМ главным образом прогрессирует по цепи лимфатических узлов от одной зоны к другой. Часто сопровождается поражением парааортальных лимфоузлов, и увеличение лимфатических узлов средостения.

Опухолевым субстратом ЛХ являются гигантские клетки Березовского-Штернберга-Рид (БШР), количество их в опухоли не превышает 1-10%.

Клетки, имеющие схожую с клетками БШР морфологию, но одно ядро, получили название клеток Ходжкина. Считается, что они являются предшественниками клеток БШР, но не имеют однозначного диагностического значения, так как морфологически очень схожи с иммунобластами, встречающимися при неспецифических поражениях лимфоузлов.

Гистологическая классификация Ann-Arbor 1971г. (Лукаса-Батлера) различает четыре варианта:

- 1) Лимфоцитарное преобладание (нодулярный или диффузный).
Патологически измененные участки располагаются преимущественно в паракортикальных зонах между зародышевыми центрами.
Определяется пролиферация лимфоцитов и гистиоцитов, что трудно дифференцировать от реактивной гиперплазии. Обычно не выявляется фиброз, эозинофилы и плазматические клетки. Клетки Березовского-Штернберга-Рид немногочисленны.
- 2) Нодулярный склероз (имеет два характерных признака – своеобразное расположение волокон коллагена, делящих узел на участки округлой формы (нодули) и наличие, наряду с типичными клетками, «лакунарных клеток»). На основании клеточного состава нодулярных структур выделяют два типа варианта с нодулярным склерозом. 2 тип – более 25% нодулярных структур содержат многочисленные уродливые клетки БШР, либо более 25 % нодулярных структур характеризуется истощением лимфоидной ткани, либо в более чем 80% нодулярных структур обнаруживается фиброзно-гистиоцитарное содержимое, остальные случаи относят к 1 типу).
- 3) Смешанно-клеточный вариант (клетки Березовского-Штернберга-Рид и клетки Ходжкина многочисленны, рисунок лимфоузла стерт. Много эозинофилов, плазматических клеток, фибробластов, участки клеточной пролиферации чередуются с разрастаниями соединительной ткани, могут встречаться очаги некроза).
- 4) Лимфоцитарное истощение (подавление).
 - а) по типу диффузного фиброза (характеризуется наличием грубых разрастаний, беспорядочно расположенных тяжелой соединительной

ткани, располагаются небольшие скопления клеток, главным образом – клетки Ходжкина, Березовского-Штернберга-Рид, фибробласты).

б) по ретикулярному типу (характеризуется обилием клеток Березовского-Штернберга-Рид, может определяться различное количество гистиоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток. Коллагеновый фиброз не возникает, некроз распространен, рисунок узла стерт).

Стадирование.

По Международной клинической классификации лимфомы Ходжкина выделяют четыре стадии, определение которых практически не изменилось со времени первых разработок (1971г.- классификация Ann-Arbor).

- I-** Вовлечение единичного отдельного лимфатического узла или региона или структуры.
- II-** Вовлечение двух и более лимфатических регионов по одну сторону диафрагмы.
- III-** Вовлечение лимфатических узлов или регионов по обе стороны диафрагмы.
- IV-** Вовлечение экстранодальных областей, исключая случаи, описанные в категории поражении плевры и перикарда, легких.

Клинические проявления.

Присутствует лимфопрлиферативный симптомокомплекс. В отличие от острого лейкоза, при этом заболевании, как правило, увеличиваются не все группы лимфатических узлов, а несколько расположенных в непосредственной близости.

Присутствие симптомов общей интоксикации, которые возникают в результате воздействия цитокинов, секретируемых клетками Ходжкина, лихорадка, ночные профузные поты, кожный зуд, потеря массы тела более, чем на 10% за предшествующие 6 мес.

При лимфоме Ходжкина у детей, как правило, отмечается увеличение шейных и шейно-надключичных (60 – 80%), внутригрудных (паратрахеальные, трахеобронхиальные, бронхопульмональные) лимфатических узлов. Поражение лимфоузлов других групп (подмышечные, паховые, бедренные) лимфомы Ходжкина у детей отмечается редко, но у подростков казуистикой не является.

Наиболее часто клинически поражение лимфоузлов при этом заболевании начинается с увеличения одного из них (чаще – на шее), с постепенным

вовлечением в процесс рядом расположенных. Характерным является проявление локальной лимфаденопатии, при которой выявляется «пакет» увеличенных лимфатических узлов различных размеров, достигающих 5 и более см в диаметре, не спаянных между собой, безболезненных, с неизменной кожей над ними. Наиболее точным и понятным определением и описанием этого является термин «симптом картошки в мешке», который ввел российский педиатр А.А. Кисель в начале XX века. Развитие этой симптоматики происходит постепенно и, учитывая отсутствие боли, даже при визуально определяемой асимметрии шеи пациенты не обращаются активно к врачу. При исключительно загрудинном развитии заболевания на первый план выступают признаки бронхиальной обструкции без явных признаков воспаления.

Диагностика.

Анамнез: 1. общее состояние ребенка – наличие потери массы тела более чем на 10% за последние 3-6 мес, субфебрилитет, недомогание, слабость, ночные обильные поты, кожный зуд, слабость, анорексия.

2. навязчивый непродуктивный кашель, синдром верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ

3. наличие болей в животе, увеличение объема живота

4. наличие болей в костях, спине, патологические переломы

5. сроки и темпы увеличения лимфоузлов (увеличение происходит постепенно, ассиметрично).

Физикальное обследование:

1. Увеличение лимфоузлов. Лимфоузлы безболезненные плотные подвижные, без признаков воспаления, часто в виде конгломератов. В 90% случаев увеличиваются наддиафрагмально расположенные группы лимфоузлов, в 60-80% шейные, до 60% медиастинальные. Могут быть увеличены над- и подключичные, аксиллярные лимфоузлы, любые группы внутрибрюшных, паховые.

Определение поражения лимфоузлов:

- Если максимальный диаметр лимфоузла или конгломерата менее 1 см, то регион считается не пораженным.
- Если максимальный диаметр лимфоузла или конгломерата составляет более 2 см, то регион считается пораженным.
- Если диаметр лимфоузла или конгломерата составляет 1-2 см, то вовлечение области в процесс сомнительно, требуется анализ

дополнительных критериев, таких как клинические данные, ультразвуковое исследование, ответ на терапию (если размеры не изменились после химиотерапии, в то время как пораженные лимфоузлы хорошо сократились, то область считается не вовлеченной).

- Вовлечение Вальдейерова кольца устанавливается на основании клинического осмотра, предпочтительнее ЛОР-врачом и иногда не измеримо: поражение есть/нет; локализация слева/справа; проведения биопсии не требуется.

2. Экстранодулярные очаги - прорастание в плевру, легкие, трахею, пищевод и развитие соответствующих симптомов, чаще плеврита; редко бывает перикардит, спленомегалия. Симптоматика обусловлена сдавлением в месте локализации опухоли; - поражение костей - чаще поражаются позвонки, тазобедренные суставы.

Определение экстранодальных поражений:

Плевра и перикард.

-Плевра считается вовлеченной если:

- опухоль прилежит к плевре без инфильтрации ее листка или
- опухоль прорастает грудную клетку или
- имеется плевральный выпот, который не является геморрагическим.

-Перикард считается вовлеченным если:

- опухоль тесно прилежит к перикарду или
- имеется перикардальный выпот.

-Поражение легких.

Диссеминированное поражение легких (стадия IV) определяется если:

- имеется более 3 очагов или
- легочный очаг диаметром более 10 мм.
- Если очаги диаметром менее 10 мм, стадия IV не присваивается, так как эти пациенты имеют хороший прогноз.

-Поражение печени и селезенки.

- при поражении печени всегда устанавливается стадия IV.
- вовлечение только селезенки без лимфаденопатии, классифицируется как стадия I.

- Увеличение печени, селезенки не означает их поражения. Очаговые изменения структуры печени/селезенки, определяемые по данным ультразвукового исследования характерны для опухолевого поражения.

-Кости считаются пораженными если:

- положительная биопсия кости или
- изменения определяются по данным КТ
- МРТ позитивные изменения костей и соседних мягких тканей (накопление контрастного препарата).

Поражение костного мозга определяется на основании данных трепанобиопсии кости.

- Трепанобиопсия обязательна во всех случаях, кроме I или IIА стадии заболевания. При поражении кости или костного мозга устанавливается стадия IV.

3. Паранеопластические симптомы - феномен гемофагоцитоза, который может быть причиной цитопении; - тромбоцитопеническая пурпура с типичной клинической презентацией; -Кумбс-позитивная гемолитическая анемия; - системный васкулит.

Лабораторные и инструментальные методы исследования:

1. Клинический анализ крови: умеренный нейтрофильный лейкоцитоз и лимфопения, увеличение СОЭ, умеренная эозинофилия и тромбоцитоз.
2. Биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, общий белок, общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, глюкоза, электролиты, гамма-глобулин и альфа2-глобулин.
3. Определение группы крови и резус-фактора.
4. Коагулограмма, иммуноглобулины А, G, М.
5. Вирусологическое исследование: определение антител к вирусу варицелла зостер, ЭБВ, ЦМВ, ВИЧ, вирусу простого герпеса, токсоплазмозу, гепатиту А, В, С.
6. Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов и органов брюшной полости. Лимфоузлы диаметром менее 1 см считаются непораженными, лимфоузлы диаметром 1-2 см требуют динамического наблюдения в процессе терапии, лимфоузлы диаметром более 2 см считаются пораженными.
7. Рентгенография грудной клетки проводится в двух проекциях – прямой и боковой, позволяет выявить увеличение лимфоузлов средостения, инфильтраты в легких, их величину и расположение, степень смещения органов грудной клетки, наличие выпота в плевральные полости, перикард.

8. Трепанобиопсия подвздошной кости из 1-2-х точек, кроме IA и ПА стадий болезни.
9. Биопсия периферического лимфоузла, наиболее диагностически информативного и наиболее удобно расположенного.
Патоморфологическое, иммуногистохимическое, цитогенетическое, микробиологическое исследование полученного материала.
10. Компьютерная томография с контрастным усилением грудной клетки, брюшной полости, полости малого таза - необходимый компонент обследования для стадирования процесса.
11. Магнитно-резонансная томография используется для выявления поражения костной системы и ЦНС при необходимости.
12. Методы радиоизотопной диагностики полезны для подтверждения наличия костных поражений при наличии показаний (боли, переломы).
13. Позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{18}F -флуородезоксиглюкозы – может применяться при инициальном стадировании заболевания, для оценки результатов лечения и статуса ремиссии, установления рецидива.
14. Функциональные исследования
 - ЭКГ, ЭХО-КГ
 - Подросткам должна предлагаться возможность криопрезервации спермы и по возможности, криоконсервация ткани яичника.

Лечение.

Успехи, достигнутые в лечении лимфомы Ходжкина в прошедшем XX веке общеизвестны: всего за полвека 5-летняя выживаемость больных с распространенными стадиями с 5% в 40-х годах достигла к концу века 60%, а 10-летняя безрецидивная выживаемость при ранних стадиях превысила 90%.

В большинстве детских специализированных клиник России используется протокол лечения лимфомы Ходжкина, разработанный немецкими детскими онкогематологами DAL-HD-90, показавший высокую эффективность.

В настоящее время усилия преимущественно направлены на снижение частоты осложнений, обусловленных терапией. Наиболее частым осложнением являются последствия лучевой терапии (вторичные опухоли, патология со стороны сердца), кроме того, у 40-60% пациентов мужского пола с продвинутыми стадиями заболевания встречается азооспермия. В связи с чем были предприняты попытки элиминировать прокарбазин – как наиболее вероятную причину азооспермии. Существует немного равных по эффективности блоку COPP схем терапии без включения прокарбазина.

Одной из них является ABVD и, как правило, применение у пациентов мужского пола схемы ABVD не приводит к азооспермии. Дакарбазин представляет собой эффективный алкилирующий препарат для лечения лимфомы Ходжкина (частота ответа до 56% в режиме монотерапии), при этом он не обладает выраженной токсичностью в отношении гонад.

В этой связи был предложен новый протокол лечения лимфомы Ходжкина-DAL-GPON-2002, в котором прокарбазин – как основная причина развития тестикулярной дисфункции, заменен на дакарбазин, не уступающий первому в противоопухолевой эффективности.

В настоящее время комбинированное химиолучевое лечение стало основным методом терапии всех стадий лимфомы Ходжкина.

В зависимости от диагностированной стадии больные должны быть отнесены в одну из терапевтических групп:

1) Группа 1 – I A/B, II A:

Химиотерапия 2 цикла OE*PA

Лучевая терапия в дозе 20 Гр. на первично пораженные области.

Схема OE*PA

Препарат	Доза	Дни
Преднизолон	60 мг/м ² /сут per os на 3 приема	1-15й
Винкристин	1,5 мг\м ² (макс 2 мг) в\в струйно	1, 8, 15й
Доксорубицин	40 мг\м ² , 1-6 часовая инфузия	1, 15й
Этопозид	125 мг\м ² , 1-2 часовая инфузия	1-5й

2) Группа 2 – I EA/B, II EA, II B, III A:

Химиотерапия 2 цикла OE*PA и 2 цикла COPDAC

Лучевая терапия в дозе 20 Гр. на первично пораженные области

Схема COPDAC

Препарат	Доза	Дни
Преднизолон	40мг\м ² \сут per os на 3 приема	1-15й
Винкристин	1,5 мг\м ² (макс 2 мг) в\в струйно	1, 8й

Дакарбазин	250 мг\м ² , 30 мин инфузия	1-3й
Циклофосфамид	500 мг\м ² , 1-часовая инфузия	1, 8й

3) Группа 3 – II EB, III EA/B, III B, IV AB:

Химиотерапия 2 цикла OE*PA и 4 цикла COPDAC

Лучевая терапия в дозе 20 Гр. на первично пораженные области

Первый цикл OE*PA начинается немедленно после верификации диагноза и установления стадии, в случае проведения лапароскопии терапия начинается через 5 дней от операции. С 16 по 28 день – пауза, второй цикл начинается на 29-ый день терапии. Параллельно химиотерапии пациент может получать гипергидратацию 2,5-3 л/м² /сут глюкозо-солевыми растворами.

Химиотерапия прерывается при тяжелых инфекционных заболеваниях (сепсис, пневмония, ветряная оспа и др.).

До начала каждого цикла терапии проводится:

- оценка инфекционного статуса;
- детальный клинический осмотр;
- оценка антропометрических параметров;
- клинический анализ крови; лейкоцитах более 2000/мл, гранулоцитах более 500/мл, тромбоцитах более 80000/мл.
- АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, креатинин;
- другие диагностические исследования (ЭКГ, ФВД и др.) проводятся индивидуально по показаниям.

Каждый цикл рекомендуется начинать спустя 2 недели после окончания предыдущего, при наличии вышеуказанных клинико-гематологических критериев. После проведения каждых 2-х циклов химиотерапии проводится контрольное обследование (КТ, МРТ, УЗИ) – через 10-14 дней от окончания цикла.

Определение ответа

- Полная ремиссия – остаточная опухоль менее или равна 5% от объема первичной опухоли и менее 2 мл –
- Неподтвержденная полная ремиссия – нет полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен 25% от первичной опухоли или объем остаточной опухоли менее 2 мл.
- Парциальная ремиссия – нет полной и неподтвержденной полной ремиссии и объем остаточной опухоли менее или равен 50% от

первичной опухоли или остаточный объем опухоли менее или равен 5 мл.

- Рефрактерность – нет полной или неподтвержденной полной или парциальной ремиссии и нет прогрессии.
- Прогрессия – если объем опухоли увеличился более чем на 125% от объема первичной опухоли.

Предварительная терапия:

Аллопуринол 10 мг/кг/сут (максимально 500 мг) – 7 дней. Инфузия не должна содержать KCl, также не рекомендуется проведение защелачивания.

Лучевая терапия:

- Облучению подлежат все инициально пораженные лимфоузлы, зарегистрированные до проведения химиотерапии с границей полей облучения 1 - 2 см в краниокаудальном направлении и латерально. Исключением являются: средостение, парааортальный регион, область таза: пораженные области облучаются так, чтобы исключить воздействие на соседние нормальные ткани.
- Доза лучевой терапии составляет 19,8 Гр.
- Пациентам с остаточной опухолью, объемом более 100 мл после окончания химиотерапии доза лучевой терапии дополнительно увеличивается на 10 Гр.
- Граница планируемого лучевого воздействия определяется размерами опухоли по окончании химиотерапии с дополнительным захватом 1-2 см.
- Лучевая терапия должна начаться, как можно раньше от окончания химиотерапии, обычно на 14-28 день от приема последней дозы преднизолона.

Рецидивы лимфомы Ходжкина:

- вновь/сохраняются симптомы заболевания
- появляются новые лимфатические/экстранодальные очаги
- по крайней мере одна из первично вовлеченных областей имеет локальную прогрессию;
- обязательна биопсия увеличившейся области или нового очага;
- прогрессия - возникает в течение трех месяцев от окончания терапии (последний день лучевой терапии);
- ранний рецидив возникает между 3 и 12 месяцами от окончания терапии;
- поздний рецидив возникает через 1 год от окончания терапии.

Общая схема терапии рецидива лимфомы Ходжкина включает следующие этапы:

- Индукция (циторедукция)
- Консолидация 1 (химиотерапия и/или высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК)
- Консолидация 2 (лучевая терапия)

Благоприятными считаются поздние рецидивы, рецидивы у пациентов, получивших неинтенсивную первичную химиотерапию, а также локальные рецидивы. Для их терапии используется интенсивная химиотерапия (4-6 циклов) с последующей лучевой терапией на пораженные области.

Худший прогноз имеют ранние рецидивы, рецидивы после программной химиотерапии и экстранодальные рецидивы. В этих случаях проводится интенсивная химиотерапия с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и лучевой терапией.

В первой линии терапии рецидивов лимфомы Ходжкина используются комбинации IEP, ABVD, CEP и др., с последующей консолидацией DEXA-BEAM (не более 4 циклов).

Схема IEP

Препарат	Доза\сут	Введение
Ифосфамид	2000 мг/м ²	в/в с 1 по 5 день – суточной инфузией (с месной)
Этопозид	125 мг/м ²	в/в с 1 по 5 день, 2-х часовой инфузией
Преднизолон	100 мг/м ²	в/в или per os с 1 по 5 день

Схема ABVD

Препарат	Доза\сут	Введение
Адриамицин	25 мг/м ²	в/в, 2-х часовой инфузией, дни 1,15
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в стр., дни 1,15
Винбластин	6 мг/м ² (макс.10 мг)	в/в стр., дни 1,15

Дакарбазин	375 мг/м ²	в/в, 2-х часовой инфузией, дни 1,15
------------	-----------------------	-------------------------------------

Схема СЕР

Препарат	Доза/сут.	Введение
Ломустин	80 мг/м ²	в 1-ый день, per os
Этопозид	100 мг/м ²	дни 1-5, per os
Преднимустин	60 мг/м ²	дни 1-5, per os

Схема DEXA-BEAM

Препарат	Доза/сут.	Введение
Дексаметазон	12 мг/м ²	в/в, per os, дни 1-10
Кармустин	60 мг/м ²	в/в 1-час. инфузией, день 2
Мельфалан	20 мг/м ²	в/в 15-мин. инфузией, день 3
Этопозид	150 мг/м ²	в/в, 2-х часовой инфузией, дни 4-7
Цитозар	100 мг/м ²	каждые 12 часов в/в, 30-мин. инфузией, дни 4-7

Лечение лимфомы Ходжкина по схеме BEACOPP по сравнению с лечением по схеме ABVD характеризуется лучшим противоопухолевым ответом, однако отдаленные результаты лечения по данным программам существенно не различаются.

Диспансерное наблюдение (время от окончания химиолучевой терапии).

Обследование	1-й год	2- й год	3-й год	4-й год	5-й год	6-й год
Клинический осмотр	4-8х	4-8х	4х	2х	2х	
Общий анализ крови	4х	4х	2х	2х	2х	
ФВД	1х	индивидуально				

УЗИ	4х	4х	2х	2х	2х	ИНДИВИДУАЛЬНО
КТ, МРТ	2х	2-1х	1х	1х	1х	
Гормоны щитовидной железы	1х	1х	1х	1х	1х	
ЭКГ, Эхо-КГ		1х			1х	

Список использованной литературы.

- 1) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н Блохина» Гемобластозы. Лимфома Ходжкина. <https://www.ronc.ru>.
- 2) Клинические проявления онкологических заболеваний у детей. Практические рекомендации. В.Г. Полякова. Санкт-Петербург 2017 год-18с.
- 3) Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоз). А.Г. Румянцев. Москва, 2014 год.
- 4) Интернет-портал Российского общества клинической онкологии. Современное лечение первичных больных лимфомой Ходжкина. Е.А. Демина. Москва.
- 5) Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) у детей. <https://diseases.medelement.com>.
- 6) Сравнение эффективности схем BEACOPP и ABVD в лечении лимфомы Ходжкина. <http://www.pirogov-center.ru>.