

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. Кафедрой д.м.н., проф. Зукот Р.А.

РЕФЕРАТ

Тема: «Дифференциальная диагностика лимфогранулематоза
и неходжскинских лимфом»

Проверил:
Руководитель ординатуры, к.м.н., доцент
ГАВРИЛЮК ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

Выполнила:
Клинический ординатор 2 года обучения
по специальности онкология
КОБЕР КРИСТИНА ВЛАДИМИРОВНА

Красноярск 2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение.
2. Лимфома Ходжкина.
3. Неходжкинские лимфомы.
4. Сравнительная характеристика ЛХ и НХЛ.
5. Список литературы.

1. Введение

Лимфомы — заболевания, при которых происходит неопластическая трансформация клеток, находящихся преимущественно в лимфоидной ткани. Злокачественные лимфомы подразделяют на лимфому Ходжкина (ЛХ, лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы. Оба типа лимфом обычно характеризуются злокачественным ростом лимфатических узлов (ЛУ) и селезенки, хотя могут быть задействованы и экстранодальные ткани. Ниже приведена классификация злокачественных опухолей лимфоидной ткани, утвержденная ВОЗ в 2017г. (табл. 1).

Источник опухоли при ЛХ остается неизвестным, а неходжкинские лимфомы возникают из нормальных лимфоидных клеток, которые подверглись злокачественной трансформации. ЛХ и неходжкинские лимфомы необходимо дифференцировать, так как течение патологического процесса, прогноз и терапия этих двух групп заболеваний отличаются. Для изучения вышеуказанных лимфопролиферативных заболеваний остановимся на каждом из них в отдельности, а далее приведем ключевые моменты дифференциальной диагностики.

Таблица 1. Классификация ВОЗ опухолей лимфоидной ткани (2017г).

<i>В-клеточные опухоли</i>
<i>Опухоли из предшественников В-лимфоцитов:</i> В-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников В-клеток (острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток)
<i>В-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов:</i> Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфоцитарная лимфома В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз Лимфоплазмочитарная лимфома Селезеночная лимфома маргинальной зоны Волосатоклеточный лейкоз Плазмочелочная миелома Моноклональная гаммапатия неопределённого значения

Солидарная плазмоцитома

Внекостная плазмоцитома

Первичный амилоидоз

Болезни тяжёлых цепей

Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома)

Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны

Фолликулярная лимфома

Лимфома из клеток зоны мантии

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

Медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома

Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома

Первичная лимфома серозных полостей

Лимфома Бёркитта / лейкоз Бёркитта

В-клеточные лимфопролиферативные процессы с неопределённым опухолевым потенциалом: Лимфоматоидный гранулематоз, Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, полиморфноклеточное

Т-клеточные опухоли

Опухоли из предшественников Т-лимфоцитов:

Т-лимфобластный лейкоз / лимфома из предшественников Т-клеток (острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток)

Т и NK-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов:

Лейкозы и первично диссеминированные лимфомы:

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз из крупных гранулярных лимфоцитов, Агрессивный NK-клеточный лейкоз, Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых

Кожные лимфомы: Грибовидный микоз, Синдром Сезари, Первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома, Лимфоматоидный папулёз

Другие экстранодальные лимфомы: Экстранодальная NK/Т-клеточная лимфома, назальный тип, Т-клеточная лимфома типа энтеропатии, Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной клетчатки

Лимфомы лимфатических узлов: Ангиоиммунобластная Тклеточная лимфома, Лимфома из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неутончённая, Анапластическая крупноклеточная лимфома

Опухоль неопределённой дифференцировки: Бластная NK-клеточная лимфома

Лимфома Ходжкина

1. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ), нодулярный склероз 2. кЛХ, смешанно-клеточный вариант 3. кЛХ, с большим количеством лимфоцитов 4. кЛХ, с истощением лимфоидной ткани Иммунофенотип: CD30+, CD15+, CD20- /+ (экспрессия в 20- 40% случаев), CD45-, PAX-5+ (слабо), BoB.1- , Oct-2- (или окрашивание в части клеток).	5. Лимфогранулематоз, нодулярный тип лимфоидного преобладания CD20+, CD45+, CD30- (экспрессирован в единичных случаях), CD15-, Oct-2+ (очень ярко), BoB.1+, BCL-6+, J-chain+
--	--

Стадирование

Распространенность опухолевого процесса определяется в соответствии с клинической классификацией, принятой в 1971 г. на конференции по злокачественным лимфомам (г. Анн-Арбор, США) [1].

I стадия - поражение 1 лимфатической зоны (I) или локализованное поражение 1 экстралимфатического органа или ткани (IE).

II стадия - поражение 2 лимфатических областей или более по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение 1 экстралимфатического органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов с другими (или без них) лимфатическими областями по ту же сторону диафрагмы (IIE).

III стадия - поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением 1 экстралимфатического органа или ткани (IIIE), с поражением селезенки (IIIS) или с сочетанным их поражением (IIIE + S).

IV стадия - диссеминированное поражение одного или нескольких экстралимфатических органов, с поражением (или без него) лимфатических узлов; или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных лимфатических узлов.

Символом S обозначается поражение селезенки (стадии IS, IIS, IIIS); символом E - локализованное экстранодальное поражение (стадии IE, IIE, IE).

В каждой стадии выделяют 2 подстадии:

A – отсутствие признаков B-стадии

B – один или более из следующих симптомов: 1. лихорадка выше 38 градусов не менее трех дней подряд без признаков воспаления; 2. Ночные профузные поты; 3. Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев;

2. Лимфома Ходжкина

Лимфома Ходжкина (описал Томас Ходжкин в 1832 г.) — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание неизвестной этиологии. К опухолевой популяции ЛХ относятся клетки: Ходжкина, Березовского—Штернберга—Рида, мумифицированные, лакунарные, LP-клетки источник происхождения которых не выяснен. Главным опухолевым субстратом ЛХ являются гигантские клетки Березовского—Штернберга—Рида (БШР), количество их в опухоли не превышает 1—10 %. Обнаружение клеток БШР является непременным условием диагноза «лимфома Ходжкина». Клетки, имеющие схожую с клетками БШР морфологию, но одно ядро, получили название клеток Ходжкина. Считается, что они являются предstadиями клеток БШР, но не имеют однозначного диагностического значения, так как морфологически очень схожи с иммунобластами, встречающимися при неспецифических поражениях ЛЕ [2].

Ряд авторов считают, что процесс начинается с локального возникновения опухоли, которая в последующем метастазирует лимфогенным и гематогенным путем. Другая точка зрения предполагает мультицентрическое возникновение опухоли (системная опухоль) в пределах опухолевого поля, которым может быть вся лимфатическая система. В патогенезе ЛХ существенную роль отводят иммунному дефекту, связанному с нарушением функции Т-лимфоцитов и нарастающему по мере прогрессирования болезни. Подтверждением этому служат отрицательные кожные пробы с туберкулином и повышенная подверженность вирусным инфекциям (у больных ЛХ часто встречаются опоясывающий лишай, корь, ветряная оспа, вирусный гепатит и др.).

Эпидемиология

ЛХ составляет лишь 1 % всех онкологических заболеваний, регистрируемых ежегодно в развитых странах мира, и является одной из самых высококурабельных. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год, смертность достигает 0,61 случаев на 100 000 населения в год. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет. В этой возрастной группе в России среди заболевших преобладают женщины [3].

Клиническая картина

Специфических, характерных только для этого заболевания симптомов нет. Схожие жалобы и признаки могут быть при многих других заболеваниях. Нередко заболевание начинается как с простуды, респираторной инфекции, которая почему-то затягивается.

Заболевание в большинстве случаев начинается со стойкого увеличения периферических ЛУ какой-либо области, чаще надключичной. Наиболее распространенные признаки лимфомы Ходжкина: безболезненное увеличение лимфоузлов; лихорадка, которая

не объясняется инфекцией или другими причинами и которую не удается устранить с помощью антибиотиков; потливость, особенно по ночам (мокрая подушка по утрам); необъяснимая потеря веса; необычная утомляемость и слабость. Самый частый симптом лимфомы Ходжкина – увеличение лимфатических узлов, чаще на шее, реже в других областях тела. Температура обычно в пределах 37,5 по вечерам. Очень характерно обильное потоотделение по ночам.

Увеличенные ЛУ имеют плотно-эластичную консистенцию, не спаяны с кожей. Болей, как правило, не бывает. У некоторых больных появляются боли в ЛУ именно после приема алкогольных напитков, что характерно для ЛХ. В 15—20% случаев заболевание начинается с поражения ЛУ переднего средостения. При локализации болезни в средостении, ближе к грудиने возможен дискомфорт за грудиной. При длительном анамнезе лимфатические узлы могут достигать огромных размеров, сливаться в конгломераты.

При поражении лимфатических узлов средостения могут отмечаться одышка, кашель, одутловатость лица, синдром ВПВ. При локализации процесса в забрюшинных и мезентериальных лимфатических узлах могут появляться боли в животе, отек нижних конечностей.

Первичное поражение селезенки проявляется увеличением ее размеров. У ряда больных (с локализацией процесса в костном мозге, печени, селезенке) первыми признаками заболевания становятся общие симптомы: лихорадка, ночные профузные поты, быстрое похудание, изменения крови как при системной воспалительной реакции. Постепенно патологический процесс может распространяться, при этом наиболее часто поражаются легкие, кости, печень, костный мозг, нервная система, мягкие ткани грудной клетки. Часто, особенно в терминальном периоде болезни, наблюдаются неспецифические изменения кожи, имеющие токсико-аллергическую природу: кожный зуд (расчесы могут осложняться пиодермией) и высыпания различного характера.

Изменения крови при ЛХ неспецифичны: возможны выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, увеличение СОЭ, реже — тромбоцитоз и эозинофилия. Признаками активности процесса могут служить повышение уровня α_2 -глобулинов (за счет церулоплазмينا и гаптоглобина) и фибриногена.

Локализация поражения в IV стадии заболевания, доказанная гистологически, обозначается следующими символами: L — легкие, H — печень, M — костный мозг, O — кости, P — плевра, D — кожа, подкожная клетчатка.

Течение ЛХ может быть острым, подострым и хроническим. Острая форма ЛХ, протекающая наиболее злокачественно (с высокой температурой тела, увеличением лимфатических узлов, селезенки и печени, выраженной анемией) и быстро приводящая к

летальному исходу, встречается крайне редко. Подострая форма ЛХ, наблюдающаяся в 5–10% случаев, начинается с общих симптомов и характеризуется минимальной лимфаденопатией, ранним поражением печени. В большинстве случаев заболевание протекает хронически: вначале рецидивы сменяются ремиссиями, а затем наблюдается постоянное прогрессирование.

Диагностика

Диагностика ЛХ не представляет особых трудностей. Правильно собранный анамнез заболевания, характер лимфатических узлов, дополнительные методы диагностики с обязательной верификацией диагноза позволяют выявить опухолевую патологию на ранних стадиях заболевания [4].

Обследование больных ЛХ включает:

1. Анамнез, клинические данные (наличие или отсутствие симптомов интоксикации), количество пораженных лимфатических узлов и зон. При первичном осмотре особый акцент необходимо делать на сроки и темпы увеличения лимфоузлов (основной симптом ЛХ – лимфаденопатия, развивающаяся постепенно и асимметрично). Симптомы поражения верхнего средостения (навязчивый непродуктивный кашель, синдром сдавления верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ).

2. Биопсию пораженного лимфатического узла (цитологическая и морфологическая верификация диагноза с обязательным установлением гистологического варианта лимфомы Ходжкина). При первичном обследовании пациента во всех случаях проводится гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала инцизионной или эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала.

3. Общий анализ крови (СОЭ, лейкоциты, лейкоцитарная формула) для того, чтобы исключить выполнение биопсии у пациентов хроническим лимфолейкозом, моноклональным В-клеточным лимфоцитозом, острыми лейкозами, при лимфоцитозе инфекционной (HIV, EBV, CMV-инфекции, коклюш, вирусные гепатиты, токсоплазмоз и др.) или другой этиологии (поствакцинальный, лекарственная реакция, курение, тимома, «стрессорный» лимфоцитоз). При наличии в общем анализе крови или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях необходимо выполнить иммунофенотипирование методом проточной цитометрии.

4. Иммунофенотипирование. Проточная цитометрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для анализа методом

проточной цитометрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т. д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции лимфатических узлов.

5. Биохимический анализ крови (печеночные пробы, уровень щелочной фосфатазы, лактатдегидрогенизы (ЛДГ), фибриногена, гаптоглобина, церулоплазмينا, α_2 -глобулина).

6. Трепан-биопсию костного мозга.

7. Рентгенографию органов грудной клетки (выяснение состояния медиастинальных, прикорневых лимфатических узлов, легочной ткани, плевры).

8. КТ грудной клетки (при малой информативности рентгенологических данных), установление размеров опухолевой ткани.

9. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинной области для исключения поражения мезентериальных, забрюшинных, внутритазовых лимфатических узлов, печени, селезенки.

10. КТ брюшной полости (более точное установление зон поражения, экстралимфатических органов).

11. ПЭТ/КТ рекомендовано до и после лечения для оценки динамики.

Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ЛХ

Все варианты классической ЛХ характеризуются одинаковым иммунофенотипом: *CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения [5]).*

В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER). Экспрессия CD15 отмечается примерно в 85% случаев ЛХ, PAX-5 – в 95% случаев. При отсутствии экспрессии CD30 диагноз ЛХ сомнителен и требует углубленного иммуногистохимического исследования. Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция), CD19 (мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. Дополнительным признаком, позволяющим отличить ЛХ от диффузной В-крупноклеточной лимфомы, является отсутствие экспрессии CD79a, BCL-6, В-клеточного транскрипционного фактора BoB.1. При установлении диагноза классической ЛХ необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV.). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи ЛХ. Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием отличается от классической ЛХ по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые (LP-) клетки одинаково интенсивно

экспрессируют CD20, PAX-5, Oct-2 и другие В-клеточные антигены, их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ TFH -лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

Лечение

Лимфома Ходжкина изучена лучше любого другого типа лимфом. К счастью, при современных методах лечения более 80% заболевших лимфомой Ходжкина полностью излечиваются от этой болезни. Лечение ЛХ выявило и новую проблему — проблему осложнений лечения. Молодой возраст основного контингента больных и полученная возможность прожить долгую жизнь заставили обратить внимание на качество жизни излеченных больных, а также необходимость сохранения детородной функции и возможность беременности и родов [2,4].

Руководствуясь клиническими рекомендациями, стандартом лечения ЛХ является химиолучевая терапия. В определенных обстоятельствах применяется высокодозная терапия и трансплантация костного мозга или стволовых клеток. Лучевая терапия как единственный метод лечения в настоящее время не используется практически никогда.

Первая линия терапии классической ЛХ (кЛХ), ранние стадии, у пациентов 18-60 лет

Ранее не получавшим лечение пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии подтвержденной ПЭТ/КТ, с благоприятным прогнозом, рекомендуется проведение 2-4 циклов полихимиотерапии по схеме ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) с последующей лучевой терапией (ЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю). Пациентам с неблагоприятным прогнозом показано 4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD.

Пациентам 18-60 лет с верифицированной кЛХ ранней стадии с благоприятным прогнозом, у которых после 4 циклов ABVD выявляются опухолевые клетки в биоптате ПЭТ-позитивного резидуального опухолевого лимфоузла, рекомендуется интенсификация терапии — проведение дополнительно двух циклов химиотерапии по схеме BEACOPP эскалированный (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, прокарбазин или дакарбазин, преднизолон) с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения в режиме стандартного фракционирования (разовая очаговая доза 2 Гр 5 дней в неделю) [6].

Ранее не получавшим лечение пациентам 18-50 лет с верифицированной I-IIA или IB стадиями кЛХ, с подтвержденными КТ или ПЭТ/КТ массивными лимфоузлами средостения и/или E-стадией и без тяжелых сопутствующих заболеваний рекомендуется проведение 2

циклов BEACOPP-эскалированного + 2 циклов ABVD с последующей ЛТ СОД 30 Гр на зоны исходного поражения [7].

У пациентов от 18 до 60 лет с распространенными стадиями кЛХ, выполнивших ПЭТ/КТ до начала лечения, ПЭТ/КТ-позитивных (4-5 баллов по шкале Deauville) после 2 циклов ABVD, рекомендуется интенсификация терапии до BEACOPP-эскалированный (4-6 циклов) или BEACOPP-14 (6 циклов).

Терапия детей и подростков до 18 лет с верифицированной ЛХ начинается немедленно после верификации диагноза и установления стадии. В случае проведения лапароскопии терапия начинается через 5 дней от операции.

Ранее не получавшим лечение пациентам в возрасте до 18 лет с IA/V или ПА стадиями ЛХ рекомендуется полихимиотерапия по схеме OEPA (2 цикла) (описание режимов – см. приложение А3.1).

Лечение нодулярной с лимфоидным преобладанием ЛХ

Вторым типом ЛХ является нодулярная с лимфоидным преобладанием ЛХ. НЛПЛХ это самостоятельная редкая (заболеваемость – 1,5 на 1 млн) индолентная лимфома с иным, чем у кЛХ, патогенезом и иммунофенотипом. НЛПЛХ отличается от кЛХ и клеточным составом (лимфоцитарно-гистиоцитарные клетки), и иммунофенотипом, и клиническим поведением, и, соответственно, подходом к терапии. Заболевание чаще диагностируется у мужчин в возрасте 20-40 лет, и неплохо поддается лечению. Прогноз нодулярной лимфомы благоприятный, однако у 3-5% пациентов отмечается ее трансформация в крупноклеточную В-клеточную лимфому, богатую Т-лимфоцитами. Лечение в ранних стадиях может проводиться даже без применения химиопрепаратов, но с лучевой терапией +/- #ритуксимаб**. В случае рецидива крайне необходима повторная биопсия, т.к. есть вероятность трансформации НЛПЛХ в диффузную В-клеточную крупноклеточную неходжкинскую лимфому, богатую Т-лимфоцитами.

Ранее не получавшим лечение пациентам 18 лет и старше с НЛПЛХ I-IIA стадий без массивного опухолевого поражения рекомендовано проведение лучевой терапии СОД 30 Гр и/или монотерапии #ритуксимабом в режиме для ранних стадий В-клеточных неходжкинских лимфом.

Ранее не получавшим лечение пациентам моложе 18 лет с НЛПЛХ I-IIA стадий без массивного опухолевого поражения рекомендовано хирургическое удаление очага и динамическое наблюдение.

3. Неходжкинские лимфомы

Во всем мире в настоящее время НХЛ диагностирована примерно у 4,5 млн человек, а ежегодно умирают от этого заболевания 300 тыс. человек. В развитых странах

заболеваемость увеличилась более чем на 50 % за последние 20 лет и по темпам прироста составляет 3-7 % ежегодно. Определенный вклад в рост заболеваемости НХЛ внесли увеличение продолжительности жизни, улучшение качества диагностики лимфом, эпидемия ВИЧ. Но этим можно объяснить лишь небольшую часть прироста. Частота НХЛ варьирует в разных регионах мира: они редки в Японии, Индии, Сингапуре, весьма распространены в США, Канаде, Африке. Отмечаются расовые различия в заболеваемости: европеоиды болеют значительно чаще афроамериканцев и особенно чаще японцев. Пик заболеваемости НХЛ в Европе отмечен в Нидерландах и Скандинавских странах. В течение последних 4 десятилетий рост заболеваемости носит эпидемический характер. Увеличение идет в основном за счет агрессивных форм. Увеличение частоты первичных лимфом центральной нервной системы (ПЛЦНС) частично связывают с возникновением их у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), хотя рост заболеваемости начался до эпидемии СПИДа и касается популяции ВИЧ-неинфицированных [8]. Отмечено также географическое разнообразие гистологических подтипов НХЛ. Например, форма лимфомы Беркитта встречается у детей в экваториальной Африке; высокий уровень заболеваемости лимфомой желудка отмечается в Северной Италии. Назальная форма Т-клеточных лимфом широко распространена в Китае, мелкоклеточная лимфома кишечника - на Ближнем Востоке, Т-клеточный лейкоз (лимфома) взрослых - в Южной Японии и Карибском бассейне. Тем не менее, несмотря на изложенные выше факторы, способствующие росту заболеваемости лимфом, большинство случаев возникновения НХЛ объяснить воздействием тех или иных этиологических факторов не удалось.

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) является гетерогенной группой лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями и с разным ответом на терапию. Субстратом опухоли являются крупные лимфоидные В-клетки, которые характеризуются выраженным атипизмом и полиморфизмом, наличием крупного ядра, в два и более раз превышающим размер ядра малого лимфоцита или равным и превышающим размер ядра макрофага. Опухолевые клетки в большинстве случаев располагаются диффузно, но могут быть и разбросанными среди зрелых В-лимфоцитов, иногда на фоне Т-клеточного окружения, или формировать очаговые скопления [9]. В зависимости от клинических проявления, морфологических и молекулярных признаков выделяют различные типы крупноклеточных В-клеточных лимфом.

Этиология ДВКЛ остается неясной. Опухоль чаще возникает *de novo*, но может также трансформироваться из менее агрессивной лимфомы (ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов, фолликулярная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны или вариант нодулярного

лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина). Значимым фактором риска является также сопутствующий иммунодефицит, у таких пациентов значительно чаще, чем в спорадических случаях встречается EBV-позитивная ДВКЛ. В патогенезе ДВКЛ основными звеньями являются нарушение клеточных процессов пролиферации, созревания и дифференцировки В-лимфоцитов.

Эпидемиология

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным вариантом лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30- 40% от всех неходжкинских лимфом). В возрасте до 18 лет частота этого варианта В-клеточной опухоли не превышает 8-10%. Ежегодно в мире диагностируется 123 000 новых случаев ДВКЛ. Риск развития болезни выше у людей с серопозитивностью вируса гепатита С, при наличии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), аутоиммунных заболеваний. Медиана возраста составляет примерно 60 лет, мужчины и женщины болеют ДВКЛ почти с равной частотой [9].

Клинические признаки ДВКЛ разнообразны, не всегда специфичны и определяются первичной локализацией, скоростью роста и распространенностью опухоли, а также наличием/отсутствием симптомов интоксикации (В-симптомами – 13 температурой тела $>38^{\circ}\text{C}$ более 3 дней без признаков воспаления, ночными профузными потами, похуданием на 10 % массы тела за последние 6 мес.). Может наблюдаться увеличение лимфатических узлов, в случае вовлечения в процесс лимфатических узлов средостения и/или тимуса возможно развитие синдрома верхней полой вены (цианоз; одутловатость головы, шеи, верхних конечностей, верхней половины грудной клетки; расширение подкожных вен; одышка, охриплость голоса, кашель и др.). Процесс, локализованный в лимфатических узлах брюшной полости/забрюшинного пространства, может манифестироваться возникновением болевого синдрома и/или признаками нарушения функции внутренних органов, компримированных опухолевыми образованиями. При экстранодальном поражении обычно превалируют симптомы нарушения функции соответствующих органов и систем. ПЛЦНС в большинстве случаев проявляется очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматикой. Часто встречаются изменения психики, симптомы повышения внутричерепного давления, судорожные припадки.

Лимфома Беркитта (ЛБ) – высоко агрессивная лимфома из иммунологически зрелых В-клеток с преимущественно экстранодальной локализацией [10].

Этиология. ЛБ делят на 3 варианта: эндемический, спорадический и иммунодефицитассоциированный [10]. Эндемический вариант ЛБ чаще всего встречается в странах экваториальной Африки и Папуа-Новой Гвинеи, в которых это заболевание

составляет до 75% всех детских онкологических заболеваний. Заболевание ассоциировано с такими инфекционными агентами, как вирус Эпштейна-Барр (EBV) или малярийный плазмодий. В клинической картине часто наблюдается поражение лицевого скелета: верхней и нижней челюстей, орбиты, а также почек, яичек, яичников, слюнных, молочных желез и центральной нервной системы. Спорадический вариант ЛБ – типичная ЛБ по морфологическим, иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам, возникающая вне эндемичной зоны. Иммунодефицит-ассоциированный вариант ЛБ – ЛБ, возникающая на фоне иммунодефицитных состояний (у больных ВИЧ-инфекцией, после трансплантации органов, у больных первичными иммунодефицитами). Чаще всего встречается у ВИЧ-инфицированных больных, причем на ранних этапах развития (до снижения CD4+ клеток). Болеют преимущественно мужчины. Частыми проявлениями заболевания являются лимфаденопатия, спленомегалия, вовлечение в опухолевый процесс костного мозга.

Эпидемиология. ЛБ болеют преимущественно мужчины. У детей ЛБ составляет около 30–50 % всех лимфом. Соотношение мальчики : девочки – 3–4 : 1, средний возраст – 8 лет. У взрослых ЛБ встречается значительно реже – в 2 % случаев всех лимфом. Болеют преимущественно молодые мужчины, соотношение мужчины : женщины – 3 : 1, средний возраст – 25–30 лет [11].

Клинические проявления ЛБ обусловлены локализацией и объемом опухоли. Практически всегда есть В-симптомы, чаще всего – быстро развивающаяся потеря массы тела (до 10 кг и более за месяц). Для ЛБ характерна экстранодальная локализация опухоли. Наиболее часто поражаются органы брюшной полости: тонкая кишка (чаще ее терминальный отдел), брыжейка, а также желудок, толстая кишка, брюшина, печень, селезенка. Специфическое поражение костного мозга наблюдается в 25-35% случаев, центральной нервной системы - в 20-25% случаев. Типично вовлечение почек, яичников, яичек, абдоминальных и забрюшинных лимфатических узлов (особенно в илеоцекальной области), реже – периферических лимфатических узлов. В 10-15% случаев ЛБ отмечено вовлечение кольца Вальдейера, слюнных желез, верхней и нижней челюсти, орбиты. Средостение поражается редко. Характерным симптомокомплексом при ЛБ является клиника «острого живота» в результате обструктивной кишечной непроходимости, острого аппендицита, желудочно-кишечного кровотечения или перфорации вследствие специфической инфильтрации желудка и/или кишечника. При физикальном осмотре у больного можно обнаружить увеличение живота за счет опухоли и асцита. Рост опухоли происходит стремительно, и в большинстве случаев к моменту госпитализации поражение органов брюшной полости представлено массивным опухолевым конгломератом с вовлечением нескольких внутренних органов. Как правило, больные ЛБ поступают в

стационар в тяжелом или крайне тяжелом 14 состоянии, обусловленном большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями. Нередко основной терапевтической проблемой у больных ЛБ на начальном этапе заболевания является прогрессирующая острая почечная недостаточность (ОПН). Наиболее частыми причинами ее развития являются специфическое поражение почек, синдром лизиса опухоли (СЛО) и нарушение уродинамики за счет сдавления мочеточников опухолевым конгломератом с развитием постренальной анурии.

Диагностика

1. Сбор жалоб и анамнеза. Жалобы неспецифичны и определяются первичной локализацией, скоростью и распространенностью опухоли, нарушением функции органов. Наличие неспецифических симптомов интоксикации. При ПЛЦНС в большинстве случаев наблюдаются жалобы, связанные с общемозговой (головная боль, тошнота, рвота) или очаговой неврологической симптоматикой.

2. ОАК, ОАМ, б/х анализ крови, коагулограмма. При выявлении лимфоцитоза в общем (клиническом) анализе крови (независимо от числа лейкоцитов), а также при преобладании лимфоидных клеток, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией на любом этапе диагностики и лечения рекомендуется выполнение иммунофенотипирования периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов [12].

3. Иммунофенотипирование. Морфологический субстрат диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) представлен центробластами, иммунобластами, клетками с многодольчатыми ядрами, клетками с полиморфными/анаплазированными ядрами в различных количественных соотношениях, что определяет морфологический вариант опухоли: центробластный, иммунобластный (>90% опухолевых клеток с морфологией иммунобластов), анапластический. Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов CD20, CD19, CD79a, PAX-5 (мономорфная интенсивная ядерная экспрессия), CD45 и отсутствием экспрессии CD3. CD30 (мембранная +/- dot-like реакция) может быть экспрессирован частью опухолевых клеток. CD5-позитивная ДВКЛ встречается примерно в 10% наблюдений. В этих случаях необходимо иммуногистохимическое исследование с антителами к Cyclin D1 для исключения полиморфноклеточного/бластоидного варианта лимфомы из клеток мантии. Вместе с тем, до 20% ДВКЛ могут экспрессировать Cyclin D1 (часть опухолевых клеток, слабая по интенсивности ядерная реакция). ДВКЛ, как правило, характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью. Изучение профиля экспрессии генов позволяет идентифицировать молекулярные подтипы ДВКЛ, что может иметь

прогностическое значение: благоприятным признается GCB (герминоклеточный) подтип, неблагоприятным – ABC подтип (из активированных В-клеток).

Лимфома Беркитта (ЛБ) представляет собой В-клеточную лимфому с диффузным ростом мономорфных клеток среднего размера с округлыми ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, выраженными морфологическими признаками апоптоза. Типична картина «звездного неба» (макрофаги с фрагментами апоптозных телец в цитоплазме). Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD10+, CD38+, BCL-6+, BCL-2-, CD44-, TdT-, CD3-, EBER (ISH)-/+. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток (по Ki-67) приближается к 100%. В редких случаях часть опухолевых клеток слабо экспрессирует BCL-2 (цитоплазматическая реакция). Экспрессия MUM.1 (ядерная реакция) часто ассоциирована с наличием инфекции HIV и EBV. Диагноз ЛБ требует обязательного проведения цитогенетического/FISH исследования для выявления транслокации c-myc/IgH, и исключения реаранжировок генов BCL-2, BCL-6.

4. Биопсия (инцизионная, core-биопсия) лимфатического узла или другого очага поражения. Трепан-биопсия костного мозга.

5. ПЭТ/КТ всего тела.

6. Рентгенография грудной клетки в 2-х проекциях.

7. УЗИ лимфатических узлов. При ультразвуковом исследовании необходимо оценить периферические лимфатические узлы, внутрибрюшные, забрюшинные узлы, органы брюшной полости и малого таза. 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.

8. МРТ головного мозга с контрастированием.

9. Спинномозговая пункция пациентам с неврологической симптоматикой с оценкой и иммунофенотипированием спинномозговой жидкости.

10. УЗИ брюшной полости, МРТ/КТ брюшной полости, малого таза, грудной клетки.

Лечение

Стандартом лечения *Неходжскинских лимфом* является комбинированное лечение, основанное на применении иммунохимиотерапии и лучевой терапии, хирургическом лечении.

Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ I-II стадии рекомендуется провести 4-6 курсов иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP-21 (ритуксимаб, доксорубин, циклофосфамид, винкристин) с последующим выполнением процедуры рестадирования [12]. В случае достижения противоопухолевого ответа по схеме R-CHOP у пациентов старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ I-II стадии,

рекомендовано выполнение консолидирующей лучевой терапии на зоны исходно поражённых лимфатических узлов и/или экстранодального поражения СОД 30 Гр, РОД 1,8 - 2,0 Гр.

Пациентам старше 18 лет с впервые установленной ДВКЛ III-IV стадии рекомендуется провести 2-4 курсов иммунохимиотерапии R-CHOP-21 с последующим выполнением процедуры рестадирования и, в случае достижения противоопухолевого ответа, проведением еще 2-4 курсов иммунохимиотерапии R-CHOP-21 и планированием консолидирующей лучевой терапии на зоны с исходно массивными опухолевыми образованиями СОД 30 Гр и/или изолированными очагами поражения костей в СОД 30-40 Гр, РОД 1,8-2,0 Гр.

Пациентам с впервые верифицированной ПЛЦНС рекомендовано лечение с включением высоких доз метотрексата** (≥ 3000 мг/м²).

Пациентам с ЛБ рекомендуется в качестве основного метода лечения короткая импульсная высокоинтенсивная ХТ +/- ритуксимаб. Пациентам с ЛБ рекомендуется экстренное купирование имеющихся хирургических осложнений (кишечная непроходимость, кровотечения, перфорация), коррекция электролитных нарушений, купирование инфекционных осложнений, болевого синдрома [2,85].

4. Сравнительная характеристика лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом.

Лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома являются лимфопролиферативными заболеваниями взрослых и детей.

Разница между ЛХ и НХЛ заключается в том, что рак развивается в разных лимфоцитах. Отличительным опухолевым субстратом ЛХ являются гигантские клетки Березовского-Штернберга-Рида. Наличие этих клеток при гистологическом исследовании позволяет поставить диагноз ЛХ. НХЛ начинается из нормальных лимфоидных В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов или естественных клеток-киллеров, которые позже трансформируются в опухолевые.

ЛХ заболевают в любом возрасте, но 1-й пик заболеваемости приходится на 20-30 лет; 2-й пик отмечается после 60 лет. Мужчины болеют несколько чаще женщин. Уровень заболеваемости мужского населения выше в 1,5-2 раза в детском возрасте и в возрастной группе старше 40 лет.

Факторами риска являются наличие иммунодефицитных состояний, заражение вирусом Эпштейна-Барра, наследственный анамнез. Максимальная заболеваемость НХЛ приходится на лиц старше 60 лет, одинаково у мужчин и женщин. Однако при некоторых

видах НХЛ, таких как при лимфоме Беркитта в 30-50% случаев поражает детей, средний возраст - 8 лет и чаще болеют мальчики. Факторами риска развития НХЛ являются: наличие наследственного иммунного расстройства, аутоиммунного заболевания, ВИЧ / СПИДа, человеческого Т-лимфотрофического вируса типа I или вируса Эпштейна-Барра, эндемичные районы в случае лимфомы Беркитта – страны экваториальной Африки.

Признаки ЛХ и НХЛ сходны и включают отек в лимфатических узлах шеи, подмышек, паха или желудка; лихорадка без какой-либо известной причины, ночные поты, потеря веса без видимой причины, зуд кожи и чувство сильной усталости. Однако есть и отличия. ЛХ чаще локализуется аксиально и поражает один или группу ЛУ (шейные, медиастинальные, парааортальные), поражает смежные ЛУ. При НХЛ наблюдается множественное поражение периферических ЛУ, распространяется неупорядоченно. При НХЛ чаще вовлекаются мезентериальные ЛУ и лимфоидное кольцо Вальдейера, что редко встречается при ЛХ. Именно для ЛХ характерно появление боли в ЛУ после приема алкогольных напитков.

Для НХЛ характерна экстранодальная локализация опухоли, при лимфоме Беркитта часто развивается клиника острого живота, что требует неотложного хирургического вмешательства. При НХЛ (первичной лимфоме ЦНС) характерна очаговая и неврологическая симптоматика, что крайне редко встречается при ЛХ.

При иммунофенотипировании гистологических образцов ЛХ и НХЛ также выявляются существенные отличия в экспрессии CD-клеток и специфичных генов для каждого вида опухоли.

Прогноз и уровень выживаемости для ЛХ является благоприятным. Более 80% пациентов полностью излечиваются от данного заболевания. Лечение ЛХ включает химиотерапию, лучевую терапию и по показаниям хирургическое вмешательство.

НХЛ являются агрессивными опухолями. Прогноз для НХЛ зависит от стадии рака, типа неходжкинской лимфомы, уровня ЛДГ. Лечение НХЛ включает иммунотерапию, химиотерапию, таргетную терапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство.

5. Список литературы.

1. Демина Е.А. et al. Общие принципы диагностики лимфом // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 9–27.

2. Демина Е.А. et al. Лимфома Ходжкина // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 28–43.

3. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

4. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Дорохина Е.И. Протокол диагностики и лечения классической лимфомы Ходжкина // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. НМИЦ Гематологии. Под ред. В.Г. Савченко. 2018. Р. 39–56.

5. Kanoun S., Rossi C., Casasnovas O. [18F]FDG-PET/CT in hodgkin lymphoma: Current usefulness and perspectives // Cancers. 2018.

6. Allen P.B., Gordon L.I. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors // Clinical Medicine Insights: Oncology. SAGE Publications Ltd, 2017. Vol. 11.

7. Von Tresckow B. et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin study group HD14 trial // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30, № 9. Р. 907–913.

8. Дудина Г.А., Пивник А.В. Неходжкинские лимфомы у больных ВИЧ-инфекцией // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 126–137.

9. Тумян Г.С. et al. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 58–68.

10. Барях Е.А. Лимфома Беркитта // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний; под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. Р. 80–87.

11. Burkitt D.P. The discovery of Burkitt's lymphoma. // Cancer. 1983. Vol. 51, № 10. Р. 1777–1786.

12. Tilly H. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2015. Vol. 26 Suppl 5. Р. v116-25.