

**Міністерство охорони здоров'я України  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»**



**«Затверджено»**  
на засіданні кафедри онкології  
завідувач кафедри  
д.мед.н., професор Баштан В.П.

«\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 р.

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ  
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ  
ПІД ЧАС ПІДГОТОВКИ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ**

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <i>Навчальна дисципліна</i> | <i>Онкологія</i>  |
| <i>Модуль №</i>             | <i>I</i>  |
| <i>Змістовний модуль №</i>  | <i>I</i>  |
| <i>Тема заняття</i>         | <b>Лімфогранулематоз (хвороба Годжкіна) та не-ходжкінські лімфоми</b> |
| <i>Курс</i>                 | <i>IV</i>   |
| <i>Факультет</i>            | <i>Стоматологічний</i>  |

**Полтава - 2018**

# **Лімфогранулематоз (хвороба Годжкіна) та неходжкінські лімфоми**

## **I. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ**

В останні роки зростає захворюваність гемобластозами, і складає біля 14% від загальної онкопатології. Захворюваність лімфогранулематозом має бімодальне розподілення по віку: перший вік припадає 15-30 років, другий старше 55 років. Захворюваність на злоякісні лімфоми в 2006 році в Україні склала 4,5 на 100 тис. населення. Захворюваність на лімфогранулематоз (ЛГМ) складала у 2006р 2,5 на 100 тис. Серед пухлинних захворювань кро-воутворюючої тканини лімфоми займають друге місце (після лейкозів). Серед Країн СНД Україна по захворюваності знаходиться серед лідерів. В Україні перші місця займають: Вінницька, Київська й Полтавська області. Захворюваність на лімфогранулематоз характеризується “двогорбою” кривою: пік захворюваності у молодих людей спостерігається у віці 15-28 років (у країнах третього світу частіше у віці 5-9 років); Серед первинних хворих діти складають в середньому 15%. У віці до 3 років ЛГМ зустрічається дуже рідко. У дітей і підлітків перший пік припадає на 4-6 років – другий на 12-14 років. Хлопчики хворіють до 7 років в 3 рази частіше, ніж дівчатка, але до 15-16 років це співвідношення вирівнюється. Другий пік захворюваності спостерігається у віці 50 років і старше; лімфогранулематоз у чоловіків спостерігається в 1,5 раза частіше.

Лімфосаркоми складають біля 1,5% всіх злоякісних пухлин, а в 1,7% вони є причиною смертності від злоякісних пухлин. За останні 50 років кількість лімфосарком значно збільшилася, переважно за рахунок агресивних форм. Лімфосаркоми спостерігаються у будь-якому віці, але переважають у віці 40-60 років. Чоловіки хворіють значно частіше за жінок.

## **КОНКРЕТНІ НАВЧАЛЬНІ ЦІЛІ**

### ***Знати***

етіологію і патогенез лімфогранулематоза та лімфосаркоми

- клінічну класифікацію
- обов’язкові методи обстеження при ЛГМ та лімфосаркомах
- основні методи лікування хворих.

### ***Вміти***

визначати стадію розповсюдження пухлинного процесу

- провести загальне об’єктивне обстеження хворих на ЛГМ та лімфомах
- визначити значення додаткових методів обстеження (УЗД, комп’ютерна томографія та інші

- призначити індивідуальне лікування хворих на ЛГМ, в залежності від стадії та гістологічних форм.

### **Професійні алгоритми щодо оволодіння навичками та вміннями**

#### **Завдання:**

1. Провести огляд хворого на лімфогранулематоз

Примітка: звернути увагу на загальний стан хворого, наявність збільшених лімфовузлів, стан шкіри, пітливість

2. Провести огляд хворого на лімфосаркому

Примітка: звернути увагу на наявність пухлинних утворень у животі та пахвинних і пахових областях

3. Прочитати рентгенограму ОГК

Примітка: звернути увагу на форму середостіння

4. Виконати пункцію лімфатичного вузла

**Примітка:** звернути увагу на консистенцію та рухомість лімфовузла

### **3. Базові знання, вміння, навички необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)**

| <b>ДИСЦИПЛІНИ</b>  | <b>ЗНАТИ</b>   | <b>ВМІТИ</b>   |
|--------------------|--|--|
| Анатомія           | Будову лімфоїдної системи та лімфовузлів зокрема           |  |
| Норм. Фізіологія   | Особливості функціонального стану лімфоїдної системи       | Оцінити стан лімфоїдної системи за результатами клініко-лабораторних обстежень |
| Терапія            | Послідовність огляду хворих з патологією лімфовузлів       | Повести огляд регіональних лімфоїдних вузлів                                   |
| Рентгенологія      | Послідовність та об'єм рентгенологічного обстеження хворих | Вміти читати рентгенограми   |
| Інфекційні хвороби | Клініку та перебіг інфекційних вражень лімфоїдної тканини  | Провести диф. Діагностику патологічних станів лімфоїдної тканини               |
| Хірургія           | Варіанти хірургічних втручань при патології лімфовузлів    | Виконати пункцію лімфовузла та його біопсію                                    |

#### 4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття

##### 4.1. Перелік основних термінів, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття

| Українська мова                          | Російська мова                          | Латинська мова       |
|--|---|----------------------|
| Лімфогранулематоз                        | Лимфогранулематоз                       | Lymphogranulematosis |
| Хвороба Ходжкіна                         | Болезнь Ходжкина                        | Hodgkin              |
| З переважанням лейкоцитів                | С преобладанием лейкоцитов              |                      |
| Нодулярний склероз                       | Нодулярный склероз                      |                      |
| Змішано-клітинний варіант                | Смешано-клеточный вариант               |                      |
| З виснаженням лімфоїдної тканини         | С истощением лимфоидной ткани           |                      |
| Клітини Березовського-Штернберга – Рідда | Клетки Березовского- Штернберга – Ридда |                      |
| Лімфосаркома                             | Лимфосаркома                            | Lymphosarcoma        |

##### 4.2 Теоритичні питання до заняття

1. Найбільш частіша локалізація первинна локалізація хвороби Ходжкіна?
2. Діагноз лімфогранулематоза вважають дійсно доведеним при знаходженні клітин:
3. Найбільш частіша локалізація лімфосарком?
4. Пік захворюваності на лімфогранулематоз припадає на:
5. Найбільш сприятлива гістологічна форма ЛГМ?
6. Наявність якого обстеження дає змогу поставити заключний діагноз ЛГМ?
7. Як в клінічному діагнозі позначається наявність синдрому інтоксикації ?
8. Який метод лікування є вибором при ЛГМ I стадії?
9. Який метод лікування є методом вибору при лімфосаркомах?
10. Від чого залежить результат лікування лімфосарком?

##### 4.3. Перелік навчальних практичних завдань які необхідно засвоїти на практичному занятті

- огляд хворих
- прощупування поверхневих регіональних лімфовузлів
- читання рентгенограм
- пункція збільшених лімфовузлів
- пальпація живота
- знати як проводиться біопсія лімфвузлів
- скласти план обстеження
- скласти план лікування

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

### ***Етіологія.***

Етіологічні чинники виникнення лімфогранульоматозу остаточно не з'ясовані.

- Тривалий час основним припущенням причин виникнення хвороби **Годжкіна** вважався вірус **Епіштейна-Барр**.
- Помітне збільшення захворюваності в певному регіоні вказує на те, що етіологічними факторами можуть бути віруси та шкідливі чинники зовнішнього середовища.
- Доведено, що в розвинутих країнах лімфогранульоматоз частіше трапляється серед осіб із вищим соціально-економічним положенням. Спостерігаються сімейні форми лімфогранульоматозу (генетична схильність).
- Патологічна анатомія.
- Основним патоморфологічним субстратом хвороби Годжкіна являється поліморфноклітинна гранульома, що утворюється лімфоцитами, ретикулярними клітинами, гранулоцитами, плазматичними клітинами та фіброзною тканиною. Діагноз лімфогранульоматозу встановлюється на підставі присутності типових “діагностичних” клітин Рід-Штернберга (у російській літературі Березовського-Штернберга). Природа гігантських багатоядерних (двоядерних) клітин Рід-Штернберга можливо пояснюється походженням їх із клітин моноцитарно – макрофагальної системи.

**Виділяють 4 основних морфологічних варіанти лімфогранульоматозу:**

- 1) варіант із переважанням лімфоїдної тканини, або лімфогістіоцитарний;
- 2) варіант із нодулярним склерозом;
- 3) змішано-клітинний варіант;
- 4) варіант із виснаженням лімфоїдної тканини

Прогностично сприятливими є два перші варіанти – лімфогістіоцитарний та нодулярний склероз. Несприятливий прогноз при змішаноклітинному варіанті та варіанті з виснаженням лімфоїдної тканини.

### **Клінічна класифікація.**

Для лімфогранульоматозу характерним є послідовне розповсюдження від однієї групи лімфатичних вузлів до іншої. В залежності від стадії розвитку процесу для всіх лімфом створена класифікація за системою **Енн-Арбор** (1971):

**I стадія** - у процес утягнуті поодинокі лімфатичні вузли однієї групи або локалізоване ураження одного екстранодального органу.

**II стадія** - ураження двох або й більше груп лімфатичних вузлів по один бік діафрагми.

**III стадія** - ураження лімфатичних вузлів чи інших органів лімфатичної системи по обидва боки діафрагми.

**VI стадія** - дифузне або дисеміноване ураження позалімфоїдних органів (печінки, кісткового мозку, легень, плеври тощо).

**Кожна стадія поділяється на підгрупи:**

А) відсутність загальних симптомів інтоксикації;

В) при наявності загальних симптомів інтоксикації.

До інтоксикаційних симптомів належать: нез'ясована втрата маси тіла впродовж останніх 6 місяців, підвищення температури тіла вище 38°C тривалістю більше тижня, профузне нічне потіння, свербіж шкіри.

### **Клініка.**

- **Збільшення периферичних лімфатичних вузлів** основна і досить рання клінічна ознака хвороби **Годжкіна**. Найчастіше збільшуються (до 75%) шийно-надключичні лімфатичні вузли, частіше з правого боку. Збільшені лімфатичні вузли зазвичай безболісні, щільно-еластичні, рухомі і не спаяні зі шкірою та оточуючими тканинами.
- **Поширення патологічного процесу.** Починаючись у лімфатичних вузлах певної групи, патологічний процес може розповсюджуватися практично на всі органи й тканини, що супроводжується загальними симптомами інтоксикації.
- **Біль за грудиною та кашель** спостерігаються при первинному ураженні лімфатичних вузлів середостіння, коренів легенів, легеневої тканини. В таких випадках вони являються першими ознаками захворювання.
- **Синдром здавлювання верхньої порожнистої вени** (компресійний, або кава-синдром) виникає при утворюванні в середостінні значних пухлинних конгломератів. При специфічному ураженні плевральних листків виникає ексудативний плеврит.
- **Ураження кісткової системи.** У 20% хворих на лімфогранулематоз, у першу чергу, уражаються хребці, грудина, кістки таза, ребра, значно рідше трубчасті кістки. Основною ознакою ураження кісток є осалгії, які виникають ще до того, як це можливо виявити рентгенологічно.
- **Ураження печінки** (на секції виявляється у 50% хворих) може призводити до гепатомегалії, хоча інколи уражена печінка зберігає звичайні розміри. Ураження печінки супроводжується стійкою лихоманкою.

- **Можливі ураження центральної нервової системи**, насамперед, спинного мозку. Неврологічна симптоматика швидко прогресує, викликає серйозні ускладнення аж до повного поперечного мієліту.
- **Гемограма.** Специфічних змін гемограми у хворих на лімфогранульоматоз не існує. Слід звертати увагу на підвищення ШОЕ, анемію, лімфоцитопенію, зміну складу білків сироватки.
- **Інтоксикаційний синдром.** Значно обтяжує клінічний перебіг захворювання поява симптомів інтоксикації, які мають несприятливе прогностичне значення.
  - ✓ **Надмірне потовиділення** спостерігається у більшості хворих. Профузне нічне потіння може супроводжувати лихоманку або спостерігатись окремо.
  - ✓ **Лихоманка** може мати різноманітний характер - як хвилюподібне підвищення температури тіла так і лихоманка **Піла-Енштейна** - вечірнє підвищення температури тіла впродовж декількох днів, після чого температура нормалізується. Підвищення температури починається ознобом і закінчується проливним потінням.
  - ✓ **Свербіння шкіри** спостерігається приблизно у 1/3 хворих на лімфогранульоматоз. Прояви його різноманітні - від локалізованого помірного свербіння до генералізованого дерматиту з розчосами по всьому тілі.

### *Діагностика.*

- **Фізикальне обстеження** з пальпацією всіх периферичних лімфатичних вузлів слід включати в план обстеження хворих із підозрою на злоякісні лімфоми.
- **Рентгенологічне обстеження органів грудної клітини** (стан медіастинальних лімфатичних вузлів, легеневої тканини, плеври), включаючи комп'ютерну томографію.
- **Ультразвукове дослідження** органів черевної порожнини (печінки, селезінки) та заочеревинного простору (нирок, заочеревинних лімфатичних вузлів).
- **Біопсія збільшеного лімфатичного вузла.** Морфологічна верифікація (об'язково) процесу дає змогу встановити діагноз лімфогранульоматозу і визначити його морфологічний варіант.

При підозрі на ураження будь-якого іншого органу необхідно застосувати відповідні методи дослідження.

**Диференційна діагностика** проводиться насамперед із лімфаденітами та лімфаденопатіями незрозумілої етіології:

- ✓ банальні лімфаденіти,
- ✓ туберкульозні ураження лімфатичних вузлів,
- ✓ інфекційний мононуклеоз,
- ✓ саркоїдоз **Бека-Шаумана**,

- ✓ метастази раку різних локалізацій,
- ✓ інші гемобластози (лімфосаркома, ретикулосаркома, лімфолейкоз).

Вирішальне значення має морфологічна верифікація процесу.

### **Лікування.**

Вибір метода лікування залежить від стадії захворювання та морфологічного варіанта хвороби **Годжкіна**. Основними методами лікування лімфогранульоматозу є поліхіміотерапія, опромінення (дистанційна гаматерапія) та їх комбінація.

- **При I-II стадіях** лімфогранульоматозу (варіанти зі сприятливим прогнозом) методом лікування хворих є поєднання поліхіміотерапії та опромінення вражених груп лімфовузлів. Радикальна програма телегаматерапії передбачає опромінення уражених зон сумарною осередковою дозою 40-45 Гр. Профілактичне опромінення Зараз не застосовується. **При II стадії** лімфогранульоматозу (варіанти із несприятливим прогнозом) методом вибору є комбінована терапія - 6 цикли поліхіміотерапії (**СОР, СVPP, МОРР, АСОР**) із наступним опромінюванням за радикальною програмою, після чого проводиться ще 3 цикли поліхіміотерапії.
- **При III-IV стадіях** (із генералізацією процесу) основним методом лікування хворих лімфогранульоматозом є поліхіміотерапія.

Для лікування пацієнтів похилого віку та хворих, що лікувались багаторазово з ознаками пригнічення кровотворних органів рекомендується обмежуватись монохіміотерапією (вінбластин, прокарбазин, хлорбутин, циклофосфан). Необхідно пам'ятати, що хіміотерапія й опромінювання всіх груп лімфатичних вузлів є дуже токсичними і супроводжуються частими побічними реакціями.

### **Прогноз.**

При хворобі **Годжкіна** прогноз залежить від стадії процесу, гістологічного варіанта, наявності чи відсутності ознак інтоксикації. Кращий прогноз у молодих людей та осіб жіночої статі.

За даними **NCA (US)** 2002 року 10-річне виживання хворих на лімфогранульоматоз складає:

- при **I** стадії – більше 90%
- при **II** стадії – 80 - 90%
- при **III<sup>a</sup>** стадії – 65 - 80%
- при **III<sup>b</sup>** стадії – 50 - 65%
- при **IV** стадії – 40 - 65%

## **Лімфосаркоми (неходжкінські лімфоми).**

### **Етіологія**

Лімфосаркома - це злоякісна пухлина, морфологічним субстратом якої є клітини лімфоретикулярного ряду, що локалізується переважно в лімфати-



чних вузлах, але можливе виникнення в будь-якому органі де є лімфоїдна тканина (кишечник, шлунок), враження інших органів шляхом лімфогенного та гематогенного метастазування супроводжується лейкоїзацією у 20% хворих.

- Лімфосаркома (особливо з ураженням ЦНС) характерна для хворих на СНІД і хворих, які отримували імунодепресанти (наприклад, після трансплантації серця або нирки).
- Є свідчення про можливість вірусного походження лімфосарком (герпетичний вірус *Епіштейна-Барр*), наприклад, африканська лімфома *Беркітта*.
- Обговорюється питання про етіологічну роль деяких токсичних речовин - діоксину, миш'яку, вінілхлориду, пестицидів, гербіцидів.
- В Україні зростання захворюваності на злоякісні лімфоми пов'язують із радіонуклідним забрудненням довкілля внаслідок аварії на ЧАЕС.

### **Класифікація.**

В залежності від стадії розвитку процесу, лімфосаркоми розподіляються так само, як і лімфогранульоматоз (класифікація *Анн-Арбор*, 1971). Існує велика кількість морфологічних класифікацій неходжкінських лімфом (*Lucas, Rapoport, Collins*, Кільська класифікація з модифікаціями).

Внаслідок клініко-морфологічних співставлень встановлено, що морфологічні варіанти лімфосарком із небластних клітин є пухлинами низького ступеня злоякісності, а бластні форми лімфосарком є високо злоякісними.

Класифікація морфологічних підгруп неходжкінських лімфом (лімфосарком), рекомендована Національним Інститутом раку (США).

- **Лімфома низького ступеню злоякісності**
  - ✓ Дрібноклітинна лімфоцитарна
  - ✓ Переважно фолікулярна з дрібними розщепленими ядрами
  - ✓ Фолікулярна змішаного типу (дрібні клітини з розщепленими ядрами і крупними клітинами)
- **Лімфома середнього ступеню злоякісності**
  - ✓ Переважно фолікулярна крупноклітинна
  - ✓ Дифузна дрібноклітинна з розщепленим ядром
  - ✓ Дифузна змішана (дрібно- і крупноклітинна)
  - ✓ Дифузна крупноклітинна
- **Лімфома високого ступеню злоякісності**
  - ✓ Крупноклітинна
  - ✓ Лімфобластна з вигнутими ядрами
  - ✓ Дрібноклітинна з нерозщепленими ядрами (Беркітта)

### **Клініка.**

- Початкові стадії хвороби мають переважно безсимптомний перебіг.
- Провідним симптомом лімфосаркоми є поява безболісних, збільшених лімфатичних вузлів.
- У 20% хворих спостерігається лихоманка, втрата ваги та нічні потіння.

- Для лімфосарком досить характерними є ураження екстранодальних органів і тканин (особливо кісткового мозку).
- Ураження кісткового мозку спостерігається у 20% хворих із розвитком якісно нового захворювання, що перебігає по типу відповідного варіанту лімфолейкозу (лейкемізація процесу).

### ***Діагностика.***

- Ретельний анамнез і огляд хворого з дослідженням усіх груп периферичних лімфатичних вузлів.
- Дослідження кільця **Вальдейера-Пірогова**.
- Рентгенографія органів грудної клітини.
- Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (печінка, селезінка), нирок, заочеревинних лімфатичних вузлів.
- Біопсія збільшених лімфатичних вузлів із гістологічним та імунологічним дослідженням біоптату.
- Мікроскопічне дослідження кісткового мозку.

### **Диференційна діагностика проводиться з:**

- ✓ лімфаденітами,
- ✓ лімфаденопатіями,
- ✓ інфекційним мононуклеозом,
- ✓ хворобою **Годжкіна (Ходжкіна)**,
- ✓ метастазами раку.

### ***Лікування.***

Вибір методу лікування залежить від гістологічної форми лімфосаркоми з урахуванням ступеню її злоякісності, стадії розвитку процесу та загального стану хворого. Найчастіше застосовують **цитостатичне, променеве та комбіноване лікування**.

- Негоджкінські лімфоми є дуже радіочутливими. При локалізованих формах проводиться опромінювання тільки уражених ділянок сумарною запаальною дозою 40-45 Гр. При дисемінованих лімфомах опромінювання дає паліативний ефект і підсилює дію хіміотерапії.
- Хворим із бластними формами лімфосарком високого ступеню злоякісності, навіть в I-й стадії хвороби, до початку променевої терапії та після неї рекомендується провести по 3 цикли поліхіміотерапії.
- В II-й стадії, всім хворим на неходжкінські лімфоми, незалежно від ступеню злоякісності необхідно провести по 3 цикли поліхіміотерапії до і після променевої терапії.
- Хворим із небластними формами лімфосарком хіміотерапія проводиться за схемою **СОР** (циклофосфан, вінкрістін, преднізолон).

- Хворим на бластні форми лімфосарком до складу схем поліхіміотерапії включають антрацикліни. Ефективною вважається схема **АСОР** (адріаміцин, циклофосфан, вінкрістін, преднізолон).
- В осіб похилого віку та виснажених хворих при небластних формах лімфосарком доводиться застосовувати монохіміотерапію (циклофосфан, хлорбутін).
- Для хіміотерапії “другої лінії” при лікуванні рецидивів та рефрактерних форм лімфосарком застосовуються довготривалі схеми поліхіміотерапії.

### ***Прогноз.***

Прогноз при лімфосаркомах, назагал, несприятливий. Велике значення надається не тільки поширеності пухлини та ступені її злоякісності, але й наявності загальних симптомів, лейкомізації процесу. Середня тривалість життя хворих із бластними агресивними формами негоджкінських лімфом на фоні поліхіміотерапії складає 3-5 років.

### **Рекомендована література**

#### **Основна:**

Онкологія за редакцією проф. Б.Т.Білінського та к.мед.н. Стернюка Ю.М., - Львів, - Світ, - 1997. –289с.

Клиническая онкология. – под ред. Проф. В.Г. Черенкова. – Москва. – 1999. –382с.

#### **Додаткова:**

Справочник по онкологии под ред проф.С.А.Шалимова, проф. Ю.А.Гриневича, проф. Д.В.Мясоедова. – Київ, Здоров’я. – 2000. – 558с.

Лучевая терапия злокачественных опухолей, под.ред. проф. Е.С.Киселёвой. – М. –Медицина. – 1996. – 461с.