

**Министерство здравоохранения Украины
Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**



«Утверждено»
на заседании №1 кафедры
онкологии
заведующий кафедрой
д.мед.н., профессор Баштан В.П.

«_____» _____ в 2018 г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ
ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗАНЯТИЮ**

<i>Учебная дисциплина</i>	<i>Онкология</i>
<i>Модуль №</i>	<i>I</i>
<i>Смысловой модуль №</i>	<i>3</i>
<i>Тема занятия</i>	Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы
<i>Курс</i>	<i>V</i>
<i>Факультет</i>	<i>Медицинский №1, №2</i>

Полтава - 2018

Лимфогранулематоз (болезнь Х(г)оджкина) и неходжкинские лимфомы

I. АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

В последние годы растет заболеваемость гемобластозами, и составляет около 14% от общей онкопатологии. Заболеваемость лимфогранулематозом (*ЛГМ) имеет бимодальное распределение по возрасту: первый пик приходится 15-28 лет, второй старше 55 лет. Заболеваемость злокачественными лимфомами в 2008 году в Украине составила 4,5 на 100 тыс. населения. Заболеваемость лимфогранулематозом (ЛГМ) составляла в 2008р 2,5 на 100 тыс. Среди опухолевых заболеваний кроветворной ткани лимфомы занимают второе место (после лейкозов). Среди Стран СНГ Украина по заболеваемости находится среди лидеров. В Украине первые места занимают: Винницкая, Киевская и Полтавская области. Среди первичных больных дети составляют в среднем 15%. В возрасте до 3 лет ЛГМ встречается очень редко. У детей и подростков первый пик приходится на 4-6 лет – второй на 12-14 лет. Мальчики болеют до 7 лет в 3 раза чаще, чем девочки, но до 15-16 лет это соотношение выравнивается. Второй пик заболеваемости наблюдается в возрасте 50 лет и старше; лимфогранулематоз у мужчин наблюдается в 1,5 раза чаще.

Лимфосаркомы составляют около 1,5% всех злокачественных опухолей, а в 1,7% они являются причиной смертности от злокачественных опухолей. За последние 50 лет количество лимфосарком значительно увеличилось, преимущественно за счет агрессивных форм. Лимфосаркомы наблюдаются в любом возрасте, но преобладают в возрасте 40-60 лет. Мужчины болеют значительно чаще женщин.

2. КОНКРЕТНЫЕ УЧЕБНЫЕ ЦЕЛИ

Знать

этиологию и патогенез лимфогранулематоза и лимфосаркомы

- клиническую классификацию
- обязательные методы обследования при ЛГМ и лимфосаркомах
- основные методы лечения больных.

Уметь

определять стадию распространения опухолевого процесса

- провести общее объективное обследование у больных ЛГМ и лимфомами
- определить значение дополнительных методов обследования (УЗД, компьютерная томография и другие)

- назначить индивидуальное лечение больных ЛГМ, в зависимости от стадии и гистологических форм.

Профессиональные алгоритмы относительно овладения навыками и умениями

Задание:

1. Провести осмотр больного лимфогранулематозом

Примечание: **обратить внимание на общее состояние больного, наличие увеличенных лимфоузлов, состояние кожи, потливость**

2. Провести осмотр больного лимфосаркомой

Примечание: **обратить внимание на наличие опухолевых образований в животе и паховых и подмышечных областях**

3. Прочитать рентгенограмму ОГК

Примечание: **обратить внимание на форму средостения**

4. Выполнить пункцию лимфатического узла

Примечание: обратить внимание на консистенцию и подвижность лимфоузла

3.1. Базовые знания, умения, навыки необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

ДИСЦИПЛИНЫ	ЗНАТЬ	УМЕТЬ
Анатомия	Строение лимфоидной системы и лимфоузлов в частности	
Норм. Физиология	Особенности функционального состояния лимфоидной системы	Оценить состояние лимфоидной системы по результатам клинико-лабораторных обследований
Терапия	Последовательность осмотра больных с патологией лимфоузлов	Повести осмотр региональных лимфоузлов
Рентгенология	Последовательность и объем рентгенологического обследования больных	Уметь читать рентгенограммы
Инфекционные болезни	Клинику и течение инфекционных заболеваний лимфоидной ткани	Провести диф. Диагностику патологических состояний лимфоидной ткани
Хирургия	Варианты хирургических вмешательств при патологии лимфоузлов	Выполнить пункцию лимфоузла и его биопсию

4. Задание для самостоятельной работы во время подготовки к занятию

4.1. Перечень основной терминологии которую должен усвоить студент при подготовке к занятию

Русский язык	Латинский язык
Лимфогранулематоз	Lymphogranulematosis
Болезнь Ходжкина	Hodjkin
С преобладанием лейкоцитов	
Нодулярный склероз	Sklerosis Nodularis
Смешано-клеточный вариант	
С истощением лимфоидной ткани	
Клетки Березовского-Штернберга – Ридда	
Лимфосаркома	Lymphosarcoma

4.2 Теоритические вопросы к занятию

1. Наиболее частая первичная локализация болезни Ходжкина?
2. Диагноз лимфогранулематоза считают действительно доказанным при нахождении клеток
3. Наиболее более частая локализация лимфосарком?
4. Пик заболеваемости лимфогранулематоз приходится на....
5. Наиболее благоприятная гистологическая форма ЛГМ?
6. Наличие какого обследования дает возможность поставить заключительный диагноз ЛГМ?
7. Как в клиническом диагнозе отражается наличие синдрома интоксикации?
8. Какой метод лечения является методом выбора при ЛГМ II стадии?
9. Какой метод лечения является методом выбора при лимфосаркомах?
10. От чего зависит результат лечения лимфосарком?

4.3. Перечень учебных практических заданий которые необходимо усвоить на практическом занятии

- осмотр больных
- прощупывание поверхностных региональных лимфоузлов
- чтение рентгенограмм
- пункция увеличенных лимфоузлов
- пальпация живота
- знать как проводится биопсия лимфоузлов

- составить план обследования
- составить план лечения

СОДЕРЖАНИЕ ТЕМЫ

Этиология.

Этиологические факторы возникновения лимфогранулематоза окончательно не выяснены.

- Длительное время основным предполагаемым фактором в возникновении болезни **Ходжкина** считался вирус **Эпштейна-барр**.
- Заметное увеличение заболеваемости в определенном регионе указывает на то, что этиологическими факторами могут быть вирусы и вредные факторы внешней среды.
- Доказано, что в развитых странах лимфогранулематоз чаще случается среди лиц с высшим социально-экономическим положением. Наблюдаются семейные формы лимфогранулематоза (генетическая склонность).

Патологическая анатомия.

- Основным патоморфологическим субстратом болезни Ходжкина является полиморфноклеточная гранулёма, которая образуется лимфоцитами, ретикулярными клетками, гранулоцитами, плазматическими клетками и фиброзной тканью. Диагноз лимфогранулематоза устанавливается на основании присутствия типичных “диагностических” клеток Рид-Штернберга (в российской литературе Березовского-Штернберга). Природа гигантских многоядерных (двухядерных) клеток Рид-Штернберга возможно объясняется происхождением их из клеток моноцитарно – макрофагальной системы.

Выделяют 4 основных морфологических варианта лимфогранулематоза:

- 1) вариант с преобладанием лимфоидной ткани или лимфогистиоцитарный;
- 2) вариант с нодулярным склерозом;
- 3) смешанно-клеточный вариант;
- 4) вариант с истощением лимфоидной ткани

Прогностически благоприятными является два первых варианта – лимфогистиоцитарный и нодулярный склероз. Неблагоприятный прогноз при смешаноклеточном варианте и варианте с истощением лимфоидной ткани.

Клиническая классификация.

Для лимфогранулематоза характерным является последовательное распространение от одной группы лимфатических узлов к другой. В зависимости от стадии развития процесса для всех лимфом создана классификация по системе **Енн-Арбор** (1971):

I стадия - в процесс втянутые одиночные лимфатические узлы одной группы или локализованное (самостоятельное) поражение одного экстранодального органа (чаще селезёнки).

II стадия - поражение двух и больше групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы, либо поражение одного экстранодального органа с поражением других групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы.

III стадия - поражение групп лимфатических узлов или других органов лимфатической системы по обе стороны диафрагмы.

VI стадия - диффузное или диссеминированное поражение внелимфоидных органов (печени, костного мозга, легких, плевры и тому подобное), либо наличие опухолевых конгломератов больше 10см.

Каждая стадия разделяется на подгруппы:

А) отсутствие общих симптомов интоксикации;

В) при наличии общих симптомов интоксикации.

К интоксикационным симптомам принадлежат: немотивированная потеря массы тела на протяжении последних 6 месяцев, повышение температуры тела выше 38С° длительностью больше недели, профузное ночное потение, зуд кожи.

Клиника.

- **Увеличение периферических лимфатических узлов** - основной и достаточно ранний клинический признак болезни *Ходжкина*. Чаще всего увеличиваются (до 75%) шейно-надключичные лимфатические узлы, чаще с правой стороны. Увеличенные лимфатические узлы обычно безболезненные, плотно эластичные, подвижные и не спаянные с кожей и окружающими тканями.
- **Распространение патологического процесса.** Начинаясь в лимфатических узлах определенной группы, патологический процесс может распространяться практически на все органы и ткани, и сопровождается общими симптомами интоксикации.
- **Боль за грудиной и кашель** наблюдаются при первичном поражении лимфатических узлов средостения, корней легких, легочной ткани. В таких случаях они являются первыми признаками заболевания.
- **Синдром сдавливания верхней полой вены** (компрессионный, или кофе-синдром) возникает при образовании в средостении значительных опухолевых конгломератов. При специфическом поражении плевральных листков возникает экссудативный плеврит.
- **Поражение костной системы.** У 20% больных лимфогранулематозом, в первую очередь, поражаются позвонки, грудина, кости таза, ребра, значительно реже трубчатые кости. Основным признаком поражения

костей является осалгии, которые возникают еще до того, когда это возможно обнаружить рентгенологически.

- **Поражение печени** (на секции оказывается в 50% больных) может приводить к гепатомегалии, хотя иногда пораженная печень хранит обычные размеры. Поражение печени сопровождается стойкой лихорадкой.
- **Возможны поражения центральной нервной системы**, в первую очередь, спинного мозга. Неврологическая симптоматика быстро прогрессирует, вызывает серьезные осложнения вплоть до полного поперечного миелита.
- **Гемограмма.** Специфических изменений гемограммы у больных лимфогранулематозом не существует. Следует обращать внимание на повышение СОЕ, анемию, лимфоцитопению, изменение состава белков сыворотки.
- **Интоксикационный синдром.** Значительно усложняет клинический ход заболевания появление симптомов интоксикации, которые имеют неблагоприятное прогностическое значение.
 - ✓ **Избыточное потовыделение** наблюдается у большинства больных. Профузное ночное потение может сопровождать лихорадку или наблюдаться отдельно.
 - ✓ **Лихорадка** может иметь разнообразный характер - как волнообразное повышение температуры тела так и лихорадка *Пила-Энштейна* - вечернее повышение температуры тела на протяжении нескольких дней, после чего температура нормализуется. Повышение температуры начинается ознобом и заканчивается проливным потением.
 - ✓ **Зуд кожи** наблюдается приблизительно в 1/3 больных лимфогранулематозом. Проявления его разнообразны - от локализованного умеренного зуда до генерализованного дерматита из разчесами по всему телу.

Диагностика.

- **Физикальное обследование** с пальпацией всех периферических лимфатических узлов следует включать в план обследования больных с подозрением на злокачественные лимфомы.
- **Рентгенологическое обследование органов грудной клетки** (состояние медиастинальных лимфатических узлов, легочной ткани, плевры), включая компьютерную томографию.
- **Ультразвуковое исследование** органов брюшной полости (печени, селезенки) и забрюшинного пространства (почек, забрюшинных лимфатических узлов).

- **Биопсия увеличенного лимфатического узла.** Морфологическая верификация (**обязательна**) процесса дает возможность установить диагноз лимфогранулематоза и определить его морфологический вариант.

При подозрении на поражение любого другого органа необходимо применить соответствующие методы исследования.

Дифференциальная диагностика проводится в первую очередь из лимфаденитами и лимфаденопатиями непонятной этиологии:

- ✓ банальные лимфадениты
- ✓ туберкулезные поражения лимфатических узлов
- ✓ инфекционный мононуклеоз
- ✓ саркоидоз **Бека-Шаумана**
- ✓ метастазы рака разных локализаций
- ✓ другие гемобластозы (лимфосаркома, ретикулосаркома, лимфолейкоз).

Решающее значение имеет морфологическая верификация процесса.

Лечение.

Выбор метода лечения зависит от стадии заболевания и морфологического варианта болезни **Ходжкина**. Основными методами лечения лимфогранулематоза является полихимиотерапия, и лучевая терапия (дистанционная гамма-терапия) и их комбинация.

- **При I - II стадиях** лимфогранулематоза (варианты с благоприятным прогнозом) методом лечения больных является сочетание полихимиотерапии (сначала 2-3 цикла ПХТ) и облучения пораженных групп лимфоузлов. Программа лучевой терапии предусматривает облучение пораженных зон суммарной очаговой дозой 40-45 Гр. **Профилактическое облучение всех зон сейчас не применяется.**
- **При II стадии** лимфогранулематоза (варианты с неблагоприятным прогнозом) методом выбора является комбинированная терапия - 6 циклов полихимиотерапии (**СОР, CVPP, МОРР, АСОР**) с последующим облучением пораженных зон, после чего проводится еще 3 цикла полихимиотерапии.
- **При III-IV стадиях** (при генерализации процесса) основным методом лечения больных - является полихимиотерапия (возможно облучение экстралимфатических очагов и крупных очагов).

Для лечения пациентов преклонных лет и больных, которые лечились многократно с признаками угнетения кроветворных органов рекомендуется ограничиваться монохимиотерапией (винбластин, прокарбазин, хлорбутин, циклофосфан, доксорубицин, дакарбазин). Необходимо помнить, что химиотерапия и облучение всех групп лимфатических узлов являются очень токсичными и сопровождаются частыми побочными реакциями.

Прогноз.

При болезни **Ходжкина** прогноз зависит от стадии процесса, гистологического варианта, наличия или отсутствия признаков интоксикации. Лучший прогноз у молодых людей и лиц женского пола.

По данным **NCA (US)** в 2002 году 10-летнее выживание больных лимфогранулематозом составляет:

- при **I** стадии – больше 90%
- при **II** стадии – 80 - 90%
- при **IIIa** стадии – 65 - 80%
- при **IIIb** стадии – 40 -50 %
- при **IV** стадии – 30-40 %

Лимфосаркомы (неходжкинские лимфомы).

Этиология

Лимфосаркома - это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются клетки лимфоретикулярного ряда, который локализуется преимущественно в лимфатических узлах, но возможно возникновение в любом органе где есть лимфоидная ткань (кишечник, желудок), вовлечение других органов путем лимфогенного и гематогенного метастазирования сопровождается лейкемизацией (костного мозга) у 20% больных.

- Лимфосаркома (особенно с поражением ЦНС) характерная для больных СПИДОМ и больных, которые получали иммунодепрессанты (например, после трансплантации сердца или почки).
- Есть свидетельство о возможности вирусного происхождения лимфосарком (герпетичный вирус **Эпштейна-Барр**): например африканская лимфома **Беркитта**.
- Обсуждается вопрос об этиологической роли некоторых токсичных веществ - диоксина, мышьяка, пестицидов, гербицидов.
- В Украине рост заболеваемости злокачественными лимфомами (особенно у детей) связывают с радионуклидным загрязнением окружающей среду в результате аварии на ЧАЭС.

Классификация.

В зависимости от стадии развития процесса, лимфосаркомы распределяются так же, как и лимфогранулематоз (классификация **Анна-Арбор**, 1971). Существует большое количество морфологических классификаций неходжкинских лимфом (**Lucas, Rapoport, Collins**, Кильская классификация с модификациями).

В результате клинко-морфологических сопоставлений установлено, что морфологические варианты лимфосарком из небластных клеток являются

опухолями низкой степени злокачественности, а бластные формы лимфосарком являются высоко злокачественными.

Классификация морфологических подгрупп неходжкинских лимфом (лимфосарком), рекомендуемая Национальным Институтом рака (США).

- **Лимфома низкой степени злокачественности**
 - ✓ Мелкоклеточная лимфоцитарная
 - ✓ Преимущественно фолликулярная с мелкими расщепленными ядрами
 - ✓ Фолликулярная смешанного типа (мелкие клетки с расщепленными ядрами и крупными клетками)
- **Лимфома средней степени злокачественности**
 - ✓ Преимущественно фолликулярная крупноклеточная
 - ✓ Диффузная мелкоклеточная с расщепленным ядром
 - ✓ Диффузная смешанная (мелко - и крупноклеточная)
 - ✓ Диффузная крупноклеточная
- **Лимфома высокой степени злокачественности**
 - ✓ Крупноклеточная
 - ✓ Лимфобластная с вогнутыми ядрами
 - ✓ Мелкоклеточная с нерасщепленными ядрами (Беркитта)

Клиника.

- Начальные стадии болезни имеют преимущественно бессимптомное течение.
- Ведущим симптомом лимфосаркомы является появление безболезненных, увеличенных лимфатических узлов.
- В 20% больных наблюдается лихорадка, потеря веса и ночные потения.
- Для лимфосарком достаточно характерными являются поражения экстранодальных органов и тканей (особенно костного мозга).
- Поражение костного мозга наблюдается в 20% больных с развитием качественно нового заболевания, которое перебегаёт по типу соответствующего варианта лимфолейкоза (лейкемизация процесса).

Диагностика.

- Тщательный анамнез и осмотр больного с исследованием всех групп периферических лимфатических узлов.
- Исследование кольца **Вальдейера-Пирогова**.
- Рентгенография органов грудной клетки.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (печень, селезенка), почек, забрюшинных лимфатических узлов.
- Биопсия увеличенных лимфатических узлов с гистологическим и **иммуногистохимическим** исследованием биоптата.
- Микроскопическое исследование костного мозга (стерильная пункция).

Дифференциальная диагностика проводится :

- ✓ лимфаденитами
- ✓ лимфаденопатиями
- ✓ инфекционным мононуклеозом
- ✓ болезнью (*Ходжкина*)
- ✓ метастазами рака.

Лечение.

Выбор метода лечения зависит от гистологической формы лимфосаркомы с учетом степени ее злокачественности, стадии развития процесса и общего состояния больного. Чаще всего применяют **цитостатичне, лучевое и комбинированное лечение.**

- Неходжкинские лимфомы является очень радиочувствительными. При локализованных формах проводится облучение **только пораженных участков** суммарной очаговой дозой 40-45 Гр. При диссеминированных лимфомах облучение имеет паллиативный эффект и усиливает действие химиотерапии.
- Больным с бластными формами лимфосарком высокой степени злокачественности, даже в I-й стадии болезни, к началу лучевой терапии и после нее рекомендуется провести по 3 цикла полихимиотерапии.
- В II-й стадии, всем больным неходжкинскими лимфомами, независимо от степени злокачественности необходимо провести по 3 цикла полихимиотерапии до и после лучевой терапии.
- Больным с небластными формами лимфосарком химиотерапия проводится по схеме **СОР** (циклофосфан, винкристин, преднизолон).
- Больным бластными формами лимфосарком в состав схем полихимиотерапии включают антрациклины. Эффективной считается схема **АСОР** (адриамицин, циклофосфан, винкристин, преднизолон).
- У лиц преклонных лет и истощенных больных при небластных формах лимфосарком приходится применять монохимиотерапию (циклофосфан, хлорбутин).
- Для химиотерапии “второй линии” при лечении рецидивов и рефрактерных форм лимфосарком применяются долговременные схемы полихимиотерапии с дополнительным введением в схемы этопозида и дакарбазина.

Прогноз.

Прогноз при лимфосаркомах, вообще неблагоприятный. Большое значение имеет не только распространенность опухоли и степени ее злокачественности, но и наличия общих симптомов, лейкомизация процесса. Средняя продолжительность жизни больных из бластными агрессивными

формами неходжкинских лимфом на фоне полихимиотерапии составляет 3-5 лет.

Рекомендованная литература

Основная:

Онкология под редакцией проф. Б.Т.Билинского и к.мед.н. Стернюка Ю.М., - Львов, - Мир, - 1997. –289с.

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

Дополнительная:

Справочник по онкологии под ред проф. С.А.Шалимова, проф. Ю.А.Гриневича, проф. Д.В.Мясоедова. – Киев, Здоровье. – 2000. – 558с.

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

Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Н.И.Переводчиковой.- Практическая медицина. – 2005. – 698с.