

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



«Затвержено»
на засіданні №1 кафедри онкології
Завідувач кафедри
д.мед.н., професор Баштан В.П.
« ____ » _____ 2018р.

**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>III</i>
<i>Тема заняття</i>	Лімфогранулематоз (хвороба Годжкіна) та не-ходжкінські лімфоми
<i>Курс</i>	<i>V</i>
<i>Факультет</i>	<i>Медичний №1, №2</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)

ДИСЦИПЛІНИ	ЗНАТИ	ВМІТИ
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, СВРР, 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^a** стадії – 65 - 80%
- при **III^b** 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.