

УДК 616-006.441

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

К.Н. Углыница, доцент, д.м.н.

Гродненский государственный медицинский университет



Углыница Константин Николаевич -
заведующий кафедрой онкологии с
курсом лучевой диагностики и лучевой
терапии, д.м.н., профессор

Представлена рекомендованная для международного использования комитетом экспертов классификация лимфоидных опухолей ВОЗ. Освещена эволюция представлений о классификации злокачественных лимфом. Изложены эпидемиология, этиопатогенез, основные клинические проявления и клиническая классификация, диагностический алгоритм и принципы лечения злокачественных лимфом. Рассмотрены прогностические факторы при данной патологии.

Ключевые слова: злокачественные лимфомы, эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение, прогноз.

WHO classification of lymphoid tumors recommended by a Committee of Experts for international use is given. The evolution of malignant lymphomas classification has been described. Epidemiology, etiopathogenesis, main clinical manifestations and clinical classification, diagnostic algorithm and principles of treatment of malignant lymphomas have been presented. The main prognostic factors for this pathology have been considered.

Key words: malignant lymphoma, epidemiology, classification, diagnostics, treatment, prognosis.

Введение

Учение о лимфопролиферативных заболеваниях является, пожалуй, самой обширной и сложной областью онкогематологии. Общепринято разделять по месту первичного возникновения лимфо-пролиферативные заболевания на две большие группы:

- первично возникающие в костном мозге, обозначаются термином «лейкоз».
- первично возникающие в лимфоидной ткани, расположенной вне костного мозга, обозначаются термином «лимфома» (злокачественная лимфома).

У части больных лимфомой с течением времени возможна колонизация костного мозга опухолевыми клетками из первичного очага, для чего используют термин «лимфома с лейкомизацией».

Собственно злокачественные лимфомы (ЗЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей и могут возникать фактически в любом органе. Если лимфома возникает в лимфатических структурах (лимфатические узлы, вальдейерово кольцо, селезенка, вилочковая железа, пейеровы бляшки), то она относится к **лимфатическим (нодальным)** проявлениям болезни.

При развитии лимфомы из лимфоидной ткани какого-либо органа (печени, толстой кишки, головного мозга и т.д.) или ткани (кожа, мягкие ткани и

т.д.) они носят название **экстралимфатического (экстранодального)** проявления болезни.

Эволюция представлений о злокачественных лимфомах

Более 160 лет ведется изучение опухолей лимфоидной ткани. Наиболее существенный толчок в развитии исследований ЗЛ как отдельной проблемы был дан в работах Т. Ходжкина, который первым предположил, что лимфаденопатия может быть проявлением самостоятельного, первичного заболевания, а не только вторичным инфекционно обусловленным или метастатическим процессом. В 1871 г. Billroth впервые вводит понятие «злокачественная лимфома», которое нашло в дальнейшем наиболее широкое распространение. В начале XX века Reed и Sternberg описывают в биоптате лимфатического узла гигантские клетки, в последующем названные в их честь и позволяющие идентифицировать в гистологическом препарате болезнь Ходжкина [10]. Все последующие исследования ЗЛ и эволюцию представлений о них можно разделить на следующие периоды [3]:

- клинический, описательный (1832 – 1900);
- гистологический (1900 – 1972);
- иммунологический (с 1972 - по наст. время);
- молекулярно-генетический (с 1982 – по наст. время).

Классификация злокачественных лимфом

Понимание современных классификаций невозможно без общепризнанных представлений о функциональных и морфологических проявлениях дифференцировки лимфоцитов [3]:

1. Лимфоциты являются основой системы иммунитета, главная их функция вместе с системой фагоцитирующих макрофагов заключается в формировании ответа на вторжение в организм биологически чужеродных субстанций.

2. Лимфоциты образуются в костном мозге, являются некоммитированными и дифференцируются на Т- и В-лимфоциты в первичных лимфоидных органах (в вилочковой железе и, вероятно, у человека в костном мозге), циркулируют в лимфатических сосудах, поселяясь во вторичных лимфоидных органах (лимфатических узлах, селезенке, миндалинах, лимфоидных образованиях стенки желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей, кожи и др.).

3. Лимфоциты способны к морфологическим проявлениям дедифференцировки (бласттрансформации) после соответствующего антигенного воздействия.

4. В-лимфоциты (малые лимфоциты) в ходе трансформации могут становиться пролимфоцитами, в итоге превращаясь в плазмочиты. Возможна обратная трансформация в малый лимфоцит (клетка иммунологической памяти). Также и Т-лимфоциты могут трансформироваться в Т-иммунобласты, которые затем становятся эффекторными клетками иммунной системы (Т-helpers, Т-suppressors).

5. В-клетки формируют гуморальный иммунитет, Т-клетки – клеточный.

6. Соотношение В- и Т-лимфоцитов в крови и лимфоидных органах в норме относительно постоянно.

До конца 70-х годов ЗЛ гистологически делились на ходжкинские (болезнь Ходжкина) и неходжкинские (лимфосаркомы, ретикулосаркомы и др.) диффузные и нодулярные формы.

Затем, по мере углубления знаний, были предложены классификация Rapaport (1966) [9], Рабочая формулировка (Working formulation, 1982), Кильская классификация лимфом (1992) [7,8], Real-классификация (1994) – обозначается по аббревиатуре из первых букв ее названия – «The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms» [6]. Наконец, 50 ведущих экспертов в области патоморфологии Европы и США провели

большую совместную работу и в 1999 г. была представлена новая ВОЗ-классификация [3]. Она основана на морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических признаках, описываемых для каждой нозологической формы заболевания (таблица). В классификации представлены только основные виды лимфоидных неоплазий, жирным шрифтом выделены наиболее распространенные виды опухолей.

Комментарии к ВОЗ классификации

Классификация ВОЗ, с учетом предшествующих, базируется на следующих основных положениях:

1. Для классификации лимфом первостепенное значение имеют состав клеток, их морфологическая и иммунологическая принадлежность, степень злокачественности опухоли, а не тип ее роста: диффузный или нодулярный.

2. Опухоли из лимфоидной ткани делятся на три группы:

- В-клеточные,
- Т/НК(НК)-клеточные опухоли,
- Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз, ЛГМ).

3. В- и Т-клеточные лимфомы составляют общую группу – «неходжкинские лимфомы».

4. В- и Т-клеточные лимфомы разделены на 2 группы опухолей:

- опухоли из клеток-предшественников – лимфобластные лимфомы и лейкозы;
- опухоли из зрелых клеток с «периферическим» фенотипом (остальные виды).

5. «Периферические» опухоли из зрелых клеток (В- и Т-клеточные), в зависимости от клинических проявлений, делятся на:

- лейкемический/диссеминированный вариант;
- преимущественно нодальная локализация;
- первично экстранодальная локализация.

6. Хронические лимфоцитарные лейкозы и лимфомы рассматриваются в классификации вместе, так как гистологическая картина лимфатического узла и картина периферической крови при многих лимфомах практически неотличима от таковой при хронических лимфоцитарных лейкозах.

7. Лимфомы низкой степени злокачественности по своему клеточному составу в основном «цитарные», лимфомы высокой степени злокачественности исключительно «бластные».

В настоящее время для большинства нозологических форм лимфом известны их биологические, клинические и иммунно-патологические осо-

Таблица

ВОЗ классификация лимфоидных неоплазий (1999) Неходжкинские лимфомы В-клеточные опухоли <u>Из предшественников В-клеток:</u> <i>В-лимфобластная лимфома / В-клеточный острый лимфобластный лейкоз</i> <u>В-клеточные опухоли из периферических (зрелых) клеток:</u> <i>В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов</i> <i>В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз</i> <i>Лимфоплазмоцитарная лимфома</i> <i>Селезеночная лимфома маргинальной зоны</i> <i>Волосатоклеточный лейкоз</i> <i>Плазмоклеточная миелома/плазмоцитома</i> <i>Экстранодальная В-клеточная лимфома MALT-типа</i> <i>Фолликулярная лимфома</i> <i>Лимфома из клеток мантийной зоны</i> <i>Диффузная В-крупноклеточная лимфома</i> <u><i>медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома</i></u> <u><i>лимфома, первично ассоциированная с выпотом</i></u> <i>Лимфома / лейкоз Беркитта</i> Т- и НК(NK)-клеточные опухоли <u>Из предшественников Т-клеток:</u> <i>Т-лимфобластная лимфома / острый лимфобластный лейкоз из Т-предшественников</i> <u>Т-клеточные лимфомы из периферических (зрелых) клеток:</u> <i>Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз</i> <i>Т-клеточный крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз</i> <i>Агрессивный НК-клеточный лейкоз</i> <i>Т-клеточная лимфома / лейкоз взрослых</i> <i>Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип</i> <i>Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией</i> <i>Гепатолиенальная γδ Т-клеточная лимфома</i> <i>Т-клеточная панникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки</i> <i>Грибовидный микоз / синдром Сезари</i> <i>Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/О-клеточная, с первичным поражением кожи</i> <i>Периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная</i> <i>Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома</i> <i>Анапластическая крупноклеточная лимфома и/или</i> <i>Т/О-клеточная с первичным системным поражением</i> Лимфома Ходжкина / болезнь Ходжкина <u>Классические варианты болезни Ходжкина:</u> <i>Нодулярный склероз БХ (градации 1 и 2)</i> <i>БХ с большим количеством лимфоцитов (лимфоидное преобладание)</i> <i>Смешанноклеточный вариант БХ</i> <i>Лимфоидное истощение БХ</i>
--

бенности, анализ которых в задачу данного сообщения не входит. Отметим, однако, что около 15% всех ЗЛ имеют Т-клеточное происхождение, диффузная В-крупноклеточная лимфома – наиболее часто встречающийся вариант в группе ЗЛ и в среднем составляет 40%, а болезнь Ходжкина имеет, предположительно, В-клеточное происхождение и составляет 14% в группе ЗЛ [3].

Эпидемиология злокачественных лимфом

ЗЛ составляют около 2% всех регистрируемых злокачественных опухолей. По сравнению с

другими онкологическими заболеваниями ЗЛ чаще встречаются у людей молодого возраста. В структуре детских злокачественных опухолей лимфомы занимают 3 место (неходжкинские лимфомы составляют 60%) и часто наблюдаются исключительно агрессивные («бластные») формы. Заболевание редко встречается в первые два года жизни [2]. Пик заболеваемости индолентными («зрелоклеточными») ЗЛ приходится на период от 60 до 80 лет.

ЗЛ встречаются во всех странах, однако установлены определенные географические законо-

мерности в эпидемиологии отдельных видов лимфом. Так, 2/3 экстранодальных лимфом с локализацией в орофарингеальной области выявляются у итальянцев, первичные лимфомы желудочно-кишечного тракта чаще всего диагностируются у жителей среднего Востока, описаны эндемические районы лимфомы Беркитта в экваториальной Африке, Т-клеточная лимфома/лейкоз чаще всего встречается у жителей Японии и Карибских островов.

Этиопатогенез злокачественных лимфом

Этиология лимфом остается неизвестной. Среди этиологических факторов традиционно рассматриваются такие, общие для всех неопластических заболеваний, факторы как *ионизирующая радиация, химические канцерогены, неблагоприятные условия окружающей среды*. Доказана вирусная природа некоторых форм лимфом, в частности, лимфомы Беркитта (вирус Эпштейн-Барр (EBV), некоторых видов Т-лимфом (ретровирус HTLV-1). Под действием этиологических факторов клетки иммунной системы могут подвергаться злокачественной трансформации на любом этапе дифференцировки и, размножаясь, создают клон клеток, остановившихся на определенной стадии созревания.

В патогенезе ЗЛ особое место отводится роли онкогенов. Так для многих В-клеточных опухолей характерна неконтролируемая экспрессия клеточного протоонкогена *c-myc*, который посредством белка *c-myc* вызывает переход лимфоцитов из состояния покоя (G0) в последующие фазы клеточного цикла, препятствует выходу клеток из цикла и заставляет их постоянно размножаться. Определенную роль в развитии лимфом играют аномалии хромосом (поломки хромосом с транслокацией генов), ведущие к утрате контроля над пролиферацией и открывающие путь к неоплазии [1].

Дальнейшие патогенетические изменения в организме при лимфоме связаны с ростом и метаболлизмом опухоли. Очень часто опухолевые клетки подавляют развитие аналогичных нормальных клеток и вызывают иммундепрессию, сопровождающуюся повышенной склонностью к различным инфекциям. Бактериальные агенты чаще всего вызывают развитие острой пневмонии или инфекции мочевыводящих путей, вирусные инфекции представлены в основном вирусами герпеса.

Поражение костного мозга при лимфоме (лейкемизация) влечет за собой развитие недостаточ-

ности костномозгового кроветворения с развитием цитопении периферической крови.

Рост опухолевых узлов может нарушать функцию близлежащих органов и вызывать их дисфункцию. Накопление опухолевой массы приводит к общему истощению организма – кахексии.

Клиника злокачественных лимфом

Характер клинических проявлений при лимфомах и интенсивность выраженности отдельных симптомов зависит главным образом от степени дифференцировки клеток, составляющих морфологический субстрат опухоли. Опухоли, состоящие из зрелых клеток, как правило, будут давать менее выраженную клиническую симптоматику, чем опухоли из низкодифференцированных (незрелых) клеток. Для ЗЛ детского возраста характерна высокая пролиферативная активность незрелых опухолевых клеток, ранняя диссеминация, поражение костного мозга и ЦНС.

Первые клинические проявления лимфомы могут быть различными. Однако чаще дебют заболевания развивается по одному из 3 сценариев:

1. Увеличение одного или нескольких лимфатических узлов с более или менее быстрым ростом.
2. Наличие экстранодальной опухоли с характерными проявлениями (например, кожные лимфомы, лимфома желудочно-кишечного тракта или др.).
3. Системная манифестация в виде лихорадки, потери массы тела, слабости.

Общая симптоматика складывается из обычных для неоплазий слабости, повышенной утомляемости, снижении массы тела. Специфичность этих симптомов мала. Достаточно патогномичными для развития ЗЛ являются следующие признаки интоксикации:

- проливные поты, особенно в ночные часы;
- необъяснимая потеря веса более чем на 10% за 6 последних месяцев до обращения;
- необъяснимые подъемы температуры тела выше 38°C;
- немотивированный кожный зуд;
- плохая переносимость укусов кровососущих насекомых.

В ряде случаев появление одного или нескольких из указанных симптомов может на несколько лет опережать развитие самой опухоли.

Почти 50% лимфом первично возникает в лимфатических узлах. При локальном поражении периферических лимфоузлов наиболее часто в про-

цесс вовлекаются лимфатические узлы шеи, подчелюстной области и реже подмышечные и паховые. Лимфатические узлы плотные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями, часто сливаются в конгломераты.

Лимфома средостения (локализуется в переднем средостении с поражением внутригрудных лимфатических узлов и вилочковой железы) вначале протекает бессимптомно и обнаруживается случайно во время профилактического обследования. В дальнейшем у больных появляется синдромы и симптомы, обусловленные сдавлением и/или прорастанием органов и анатомических структур средостения: синдром верхней полой вены, синдром Горнера, дисфагия, осиплость голоса, респираторный и кардиальный синдромы, симптомы интоксикации и т.д.

При поражении парааортальных лимфатических узлов заболевание длительное время протекает бессимптомно. Могут отмечаться редкие неинтенсивные боли в животе, похудание, диспепсический синдром, синдром нарушения пассажа по кишечнику, возможны симптомы интоксикации.

Клиническая картина лимфомы глоточного (Вальдейерова) кольца сопровождается «заложенностью» носа, изменением дыхания, ощущением инородного тела при глотании. Отмечается увеличение миндалин, свисание опухоли из носоглотки, которая нередко закрывает вход в ротоглотку. Опухоль синюшного цвета, бугристая. Иногда лимфома прорастает в полость носа с распространением в назальные синусы, основание черепа, орбиту со сдавлением зрительных и других черепно-мозговых нервов. Часто обнаруживаются увеличенные шейные и подчелюстные лимфоузлы.

При лимфоме мягких тканей опухоль часто локализуется на волосистой части головы в виде припухлости плотной консистенции, а также на передней грудной и брюшной стенках, спине.

Лимфома с поражением кожи проявляется в виде папулезных и узловатых образований синюшно-красноватого цвета различной величины, плотной консистенции с возможным изъязвлением.

Первичное поражение костей встречается редко (кости таза, лопатка) с наличием оссалгий.

При экстранодальном (органном) поражении лимфомой клиническая картина складывается из общеинтоксикационных симптомов и признаков неоплазии, свойственных злокачественному новообразованию соответствующего органа.

Поражение ЦНС в виде инфильтрации мозго-

вых оболочек, черепно-мозговых нервов, внутричерепной опухоли с наличием таких симптомов, как головная боль, нарушение зрения, слуха, парезы и параличи может встречаться при любой локализации лимфомы.

Клиническая классификация злокачественных лимфом

В настоящее время для стадирования ЗЛ применяется классификация Ann Arbor (1971) [5]. Клиническая стадия устанавливается один раз перед назначением лечения на основании проведения комплекса диагностических исследований.

Стадия I – поражение одной лимфатической зоны (I), или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IE)

Стадия II – поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II), или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов(а) с/или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (IIE)

Стадия III – поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIE), или с поражением селезенки (IIIS), или поражением того и другого (IIIE+S)

Стадия IV – диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов; или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отделенных (не регионарных) лимфатических узлов

Каждая стадия, в зависимости от наличия симптомов интоксикации, разделяется на подстадии А и В

- А – отсутствуют общие симптомы
- В – имеются общие симптомы

Общие симптомы интоксикации при ЗЛ:

1. Необъяснимая потеря веса более чем на 10% за 6 последних месяцев до обращения.
2. Необъяснимые подъемы температуры тела выше 38°C.
3. Ночные поты.

Кроме того, проводится оценка «биологической активности» процесса по следующим показателям:

- 1) СОЭ свыше 30 мм/час; 2) гаптоглобин свыше 1,5 г/л; 3) церулоплазмин свыше 185 ед./л; 4) альфа-2-глобулин свыше 10,0 г/л; 5) фибриноген

свыше 4,0 г/л; 6) уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) свыше 500 Е/л;

Увеличение двух и более показателей оценивается подстадией «b», отсутствие увеличения показателей – подстадией «a».

Алгоритм диагностики злокачественных лимфом

I этап

1. Определение общего соматического статуса больного:

- тщательный сбор анамнеза,
- клинический осмотр ребенка,
- функциональные исследования легких, сердца, печени, почек,
- рентгенография грудной клетки в прямой и боковой проекциях,
- УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и таза,
- выявление сопутствующих заболеваний,
- общеклинический и биохимический анализы крови, мочи.

Картина периферической крови обычно имеет минимальные отклонения от нормальной. В ряде случаев возможны умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, анемия, часто наблюдается эозинофилия.

2. Дифференциальная диагностика лимфаденопатии, цитологическая верификация лимфомы.

Обычно исходной точкой диагностического поиска является обнаружение одного из первых и главных симптомов ЗЛ – немотивированно увеличенных лимфатических узлов, что предусматривает, прежде всего, проведение дифференциальной диагностики с различного рода лимфаденопатиями (их известно более 30). Для проведения первого этапа дифференциальной диагностики и направленности логического мышления врача показано экстренное проведение пункции лимфоузла с последующим цитологическим исследованием материала. Непременным должно быть правило:

Увеличение лимфоузла без видимых причин до размера более 1 см и существование такого увеличенного узла более 1 месяца является основанием для выполнения его биопсии.

3. Выявление экстранодальных поражений. При подозрении на поражение органов грудной и брюшной полостей, ЦНС, костей и др. проводится обследование в соответствии с принятыми в онкологии стандартами.

4. Обязательно исследование крови на ВИЧ-инфекцию.

II этап

1. Верификация морфологического варианта лимфомы. Во всех случаях обязательно проведение эксцизионной (инцизионной) биопсии для гистологического исследования образцов опухолевой ткани. Важно удаление наиболее увеличенного лимфатического узла, а по возможности – нескольких лимфатических узлов. В ряде случаев, при неясной гистологической картине, должен решаться вопрос о проведении повторной биопсии. Крайне важно, чтобы время от цитологического до гистологического исследования было минимальным.

При первично-медиастинальных или абдоминальных формах лимфом, когда отсутствует увеличение доступных биопсии лимфоузлов и имеется соответствующая клиника, для верификации диагноза проводится диагностическая торакотомия (лапаротомия).

2. Определение биологической активности процесса. Оценивается в крови уровень системных опухолевых маркеров: ЛДГ, церулоплазмينا, фибриногена, гаптоглобина и др.

3. Иммунофенотипирование, цито- и молекулярно-генетические исследования. Как уже говорилось, лимфоидные клетки могут стать злокачественными на любом этапе дифференцировки и быть представленными клоном клеток на определенной стадии созревания. Опухолевые клетки несут маркеры нормальных лимфоцитов, типичные для той стадии, на которой прекратилось дальнейшее созревание. Поэтому с введением в практику моноклональных антител появилась возможность классифицировать лимфоидные злокачественные новообразования по иммунологическому фенотипу опухолевых клеток.

В настоящее время известно более 100 разновидностей этих антител, объединенных в кластеры дифференцировки (CD) и выпускаемых различными фирмами. В абсолютном большинстве ЗЛ опухолевые клетки экспрессируют общий лейкоцитарный антиген (CD45); принадлежность к зрелому В-клеточному иммунофенотипу демонстрируют клетки, реагирующие с антителами к CD19, CD20 и CD79a антигенам; зрелый Т-клеточный иммунофенотип маркируют антитела CD3, CD4, CD8.

Уже около 15 лет для диагностики лимфопролиферативных опухолей используется молекулярно-генетический метод исследования перестройки (реаранжировки) генов Т- и В-лимфоцитов, по-

звolyающий достоверно установить принадлежность опухолевых клеток к В-или Т-клеткам.

Таким образом, современная диагностика лимфом представляет комплексный процесс из нескольких методов исследования. Только такой подход может обеспечить точную верификацию диагноза, являющегося основой выбора максимально эффективного лечения для больного.

К сожалению, на сегодняшний день чаще всего проводится лишь упрощенный вариант диагностики лимфом с указанием степени их злокачественности:

1. Лимфомы высокой степени злокачественности – из незрелых клеток (лимфобластов).
2. Лимфомы средней степени злокачественности – из клеток промежуточной зрелости (пролимфоцитов).
3. Лимфомы низкой степени злокачественности – из зрелых клеток (лимфоцитов).

Упрощенная диагностика лимфом, не позволяющая поставить точный диагноз и формирующая лишь «групповой» диагноз (например «лимфома высокой степени злокачественности»), существенно ухудшает возможность оказания помощи больному.

III этап

Определение клинической стадии злокачественной лимфомы.

Для оценки местного распространения, выявления отдаленных лимфо-гематогенных метастазов проводится (по показаниям) лучевая диагностика (УЗИ, КТ, ЯМР), радионуклидные исследования печени, селезенки, почек, скелета.

Обязательно цитологическое и гистологическое исследование костного мозга (стерильная пункция и трепанобиопсия) с целью подтверждения или исключения опухолевой инфильтрации и картины поражения костного мозга (диффузной, очаговой, интерстициальной). Отсутствие данных о состоянии костного мозга может вести к грубым ошибкам в стадировании лимфомы.

Несмотря на то, что лептоменингеальное вовлечение встречается нечасто, исследование цереброспинальной жидкости посредством люмбальной пункции целесообразно во всех случаях агрессивных ЗЛ, т.к. ранняя диагностика поражения ЦНС позволяет своевременно планировать адекватную терапию.

В ряде случаев выполняется диагностическая лапаротомия. Основным показанием к проведению

лапаротомии со спленэктомией является сохраняющаяся спленомегалия, не поддающаяся цикловой полихимиотерапии, наличие гиперспленизма, аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, не купирующиеся глюкокортикоидной терапией.

IV этап

Формирование окончательного диагноза.

Лечение злокачественных лимфом

Лечение не может быть начато до тех пор, пока не поставлен точный морфологический диагноз или хотя бы получена верификация диагноза и определена стадия заболевания.

Современное лечение лимфом основывается на точном морфологическом диагнозе, и, в зависимости от нозологического диагноза и стадии заболевания, строится на использовании программ полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии. Последняя, в связи с биологическими особенностями этих опухолей, как самостоятельный метод лечения применяется редко.

В настоящее время основным и универсальным методом лечения ЗЛ является цикловая ПХТ в виде монотерапии и/или комбинированное лечение (сочетание ПХТ с лучевой терапией) [4].

При применении одной только ПХТ лечение продолжается до достижения полной ремиссии, после чего проводится еще как минимум 2 консолидирующих цикла. Общее количество обязательных циклов ПХТ может варьировать от 6 до 12. В качестве цитостатических агентов чаще всего используются циклофосфан, винкристин, натулан, вепезид, антрациклиновые антибиотики, метотрексат, преднизолон, цисплатин и некоторые другие препараты.

Чаще всего используют программу комбинированного химиолучевого лечения в виде «сэндвича»: 3 цикла индуктивной ПХТ + лучевая терапия пораженных зон в дозе до 40 Гр + 3 консолидирующих цикла ПХТ. Необходимо, однако, отметить, что индуктивная цикловая ПХТ при обоих вариантах лечения начинается сразу же после установления или верификации диагноза вне зависимости от гистологического варианта и стадии заболевания.

Хирургическое лечение применяется редко и считается безусловно показанным только при одиночных опухолях желудочно-кишечного тракта. Операции выполняются в объеме стандартных радикальных вмешательств. После операций обязательно проведение цикловой ПХТ.

При первично-резистентных и рецидивных формах ЗЛ и отсутствии лейкемизации имеется хорошая возможность лечения больных с помощью высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичного костного мозга, заготовленного у больного до проведения интенсивного лечения или – при наличии соответствующих условий – аллогенной трансплантацией.

Интенсивная ПХТ и лучевое лечение ЗЛ практически всегда сопровождаются развитием различных побочных реакций и осложнений (синдром лизиса опухоли, гематологические и инфекционные осложнения, иммунодефицит), что требует проведения соответствующей адаптивной (сопроводительной) терапии.

Факторы прогноза злокачественных лимфом

Усовершенствование методов диагностики и лечения ЗЛ позволяет в настоящее время добиваться оптимальных отдаленных результатов у большинства больных. В связи с этим в настоящее время факторы прогноза чаще используют с целью выбора лечебной тактики, а не оценки выживаемости пациентов.

Неблагоприятные прогностические факторы: наличие системных симптомов (симптомы В), особенно кожного зуда; возраст старше 50 лет; мужской пол; III-IV стадия болезни; массивные (более 6 см) опухоли, в частности средостения; одновременно поражение лимфоузлов более 3 зон; варианты ЛГМ – смешанно-клеточный и лимфоидное истощение, Т-клеточный иммунофенотип ЗЛ; высокая степень злокачественности; экстра nodальное поражение (головной мозг, печень, костный мозг); СОЭ выше 50 мм/час, повышенный уровень ЛДГ.

Необходимо отметить, что полная информация о прогностических факторах при злокачественных лимфомах выходит за рамки данной статьи, однако при наличии двух или более из вышеперечисленных признаков общепринято относить больного в группу с неблагоприятным прогнозом и рекомендовать ему более агрессивные лечебные мероприятия.

Заключение

Вследствие быстрого развития таких современных технологий как иммуногистохимия, цитомолекулярная генетика последнее десятилетие принципиально изменило подходы к классификации и тактике лечения различных нозологических форм лимфоидных неоплазий. Объединение усилий онкологов и патоморфологов позволило заложить основные принципы современной ВОЗ-классификации лимфоидных опухолей, обеспечивающей эффективный системный подход к решению сложных клинических проблем.

Литература

1. Долгих В.Т. Опухолевый рост. - М.: Из-во НГМА, 2001. - 81 с.
2. Дурнов Л. А., Голдобенко Г. В., Курмашов В. И. Детская онкология: Учебное издание. - Курск: КГМУ, Москва: Литера, 1997. - 400 с.
3. Новик А.А. Классификация злокачественных лимфом (рекомендации ВОЗ). - СПб.: ЭЛБИ, 2000. - 126 с.
4. Противоопухолевая химиотерапия. Справочник / Под ред Н.И. Переводчиковой. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1993. - 224 с.
5. TNM классификация злокачественных опухолей. Издание четвертое / Перевод и редакция Блинова Н.Н. - 4-е изд. - 1989. - 132 с.
6. Harris N.L., Jaffe E., Stein H. et al. A Revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group // *Blod.* - 1994. - Vol.84.,N.5. - P.1361-92.
7. Lennert K. Pathologisch-anatomische Klassifikation der malignen Lymphome // *Strahlentherapie [Sonderbande]*. - 1969. - Bd. 69. - S. 1-7.
8. Lukes R.J., Collins R.D. New approaches to the classification of the lymphomas // *Brit. J. Cancer.* - 1975. - Vol. 31, Suppl. 2. - P.1-28.
9. Rappaport H. Tumors of Hemapoetic System / *Atlas of tumor Pathology.* - Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology. - 1996. - P.97-161.
10. Reed D.M. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis // *Johns Hopkins Hosp. Rep.* - 1902. - Vol. 10. - P. 133-196.

Resume

MALIGNANT LYMPHOMAS

Uglańska K.N.

Grodno State Medical University

The main object of the study was to acquaint practitioners with modern classifications and conceptions of etiopathogenesis, the features of diagnostics and principles of treatment of malignant lymphomas.