

Глава 28

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ

- 28.1 Гемобластозы и их классификация
- 28.2 Заболеваемость злокачественными лимфомами
- 28.3 Лимфома Ходжкина (частота, этиология, патогенез, патологическая анатомия, клинические и гистологические классификации, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение, прогноз)
- 28.4 Неходжкинские лимфомы (частота, этиология, патологическая анатомия, классификация ВОЗ 2001 г., клиника, диагностика, лечение, прогноз)
- 28.5 Современные подходы к оценке результатов лечения больных со злокачественными лимфомами
- 28.6 Реабилитация и экспертиза трудоспособности больных злокачественной лимфомой
- 28.7 Использованная литература – 42 источника
- 28.8 Иллюстрационный материал – 3 рисунка

28.1 Гемобласты и их классификация

В группе злокачественных новообразований особое место занимают гематобласты – опухолевые процессы, исходящие из кроветворной ткани.

Термином “гемобласты” объединяют группы заболеваний различного характера. Одни из них (лимфосаркома, ретикулосаркома, лимфогранулематоз) весьма близко напоминают истинные опухоли, другие – лейкозы, казалось бы, имеют с ними мало общего. Такое своеобразие гемобластов объясняется анатомо-физиологическими особенностями той ткани, из которой исходят эти новообразования. В отличие от многих других тканей, кроветворная ткань практически не образует анатомических обособленных органов, а располагается в организме диффузно. Эта своеобразная черта кроветворной ткани особенно ясно видна на примере костного мозга. Несмотря на анатомическую разобщенность отдельных участков кроветворной ткани, не подлежит сомнению, что в физиологическом отношении они представляют собой истинный орган, единообразно реагирующий на различные внешние воздействия. С учетом указанных анатомо-физиологических особенностей кроветворной ткани, исходящие из нее злокачественные новообразования могут быть с полным основанием причислены к онкологическим заболеваниям. Их объединяют такие принципиальные общие черты, как неуклонно прогрессирующее течение, автономность по отношению к физиологическим регулирующим системам организма, феномен опухолевой прогрессии, возможность получения лечебного эффекта от однотипных препаратов цитостатического действия (Ю.И.Лорие, 1972).

Все гематобласты можно разделить на две основные группы. Процессы **первой группы** отличаются одновременным, системным поражением всей кроветворной ткани в целом или основных ее компонентов (костного мозга, лимфатической системы) и поэтому, как правило, сопровождаются характерными изменениями крови – это так называемые **лейкозы**. Для процессов **второй группы** характерно, хотя бы на начальном этапе развития, образование очаговых опухолевых разрастаний, исходящих из тех или иных элементов кроветворной ткани, без типичных изменений картины крови. Поскольку кроветворная ткань в онкогенетическом отношении является производным мезенхимы, подобные опухолевые процессы обозначают как саркомы, точнее, как **гематосаркомы** (синоним – опухолевые ретикулезы).

Различие между лейкозами и гематосаркомами не является абсолютным. Более того, процессы обеих групп связаны различными промежуточными состояниями и возможностью взаимных переходов. Так, известно, что при всех лейкозах, особенно, острых могут развиваться опухолевые разрастания, например, в лимфатических узлах, плевре и других тканях. В то же время, гематосаркомы, обычно начинающиеся с появления одного или нескольких опухолевых узлов, подвергаются в начале генерализации (переход гемосаркомы в гемосаркоматоз), а затем при вовлечении в патологический процесс костного мозга и лейкокемии, характеризующейся изменениями крови, типичными для обычных лейкозов (М.А.Волкова, 2001).

В данной главе изложен материал, касающийся вопросов злокачественной лимфомы.

Лимфомы – это злокачественные опухоли, развивающиеся из лимфоретикулярных клеток, локализующиеся преимущественно в лимфатических узлах и сопро-

вождающиеся увеличением последних. Поэтому опорным симптомом “номер один” на всех фазах развития заболевания, позволяющим его верифицировать, является факт наличия увеличенных лимфатических узлов. Так как лимфоретикулярные клетки присутствуют во всех участках тела, в процесс могут вовлекаться внутренние органы: легкие, органы пищеварения, кости и другие ткани.

Заболевание может протекать с поражением какой-либо одной группы лимфатических узлов или органа (например, лимфосаркома селезенки, желудка и т.д.) или в форме диссеминированного опухолевого процесса (лимфогранулематоз или лимфома Ходжкина).

Существует множество общих проявлений разных видов злокачественных лимфом. Вместе с тем, согласно международной цитоморфологической классификации (1976) выделяют два основных вида злокачественной лимфомы: лимфому Ходжкина или лимфогранулематоз, и неходжкинскую лимфому (лимфосаркома, ретикулосаркома).

Основным субстратом лимфогранулематоза является полиморфноклеточная гранулема, в составе которой присутствуют гигантские клетки **Березовского-Штернберга**.

Лимфосаркома исходит из лимфатических элементов лимфатических узлов, селезенки, миндалин, желудочно-кишечного тракта, опухоль состоит преимущественно из **лимфобластов**, а ретикулосаркома исходит из моноцитарных элементов (гистиоцитов и ретикулоцитов), или их тканевых производных, опухоль состоит из **атипичных гистиоцитов и ретикулоцитов**.

28.2 Заболеваемость злокачественными лимфомами

По данным экспертов ВОЗ в 2000 году в различных странах мира первично зарегистрировано 349586 случаев злокачественной лимфомы и от них умерло 186064 человек. Общая заболеваемость (мировой стандарт) составила $12,18\%_{0000}$, из них доля лимфома Ходжкина – $2,08\%_{0000}$, неходжкинских лимфом – $10,1\%_{0000}$, соотношение 1:5 (Ferlay J. et. al., 2001).

В мире стандартизированные показатели заболеваемости злокачественными лимфомами на 100000 населения наиболее высокие в США (31,3), Израиле (30,9), Канаде (30,0), Австралии (29,2), Новой Зеландии (28,6); низкие – в Мали (4,6), Китае (4,7), Египте (5,3), Индии (6,4).

В странах СНГ в 2002 году по данным Е.М.Аксель, М.И.Давыдова показатели заболеваемости (мировой стандарт) колеблется в пределах от $7,3\%_{0000}$ – в Туркменистане до $20,6\%_{0000}$ в Молдове. Умеренные показатели зарегистрированы на Украине ($14,3\%_{0000}$), России ($14\%_{0000}$), Казахстане ($11,5\%_{0000}$).

За 1970-2005 гг. заболеваемость злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной тканей в Казахстане выросла с $4,7\%_{0000}$ до $9,0\%_{0000}$, почти в 2 раза. В 2005 году максимальный уровень заболеваемости (обычные показатели на 100000 населения) был зарегистрирован в Северо-Казахстанской (15,2), Павлодарской (14,4), Карагандинской (13,7), Восточно-Казахстанской (13,2), Костанайской (12,6) областях, минимальный – в Атырауской (4,5), Жамбылской (4,7), Алматинской и Мангистауской (по 6,0) областях. Удельный вес больных диагностированных в I-II стадии составил 47,7%, в IV стадии – 7,0%. Одногодичная летальность – 27,3% (Ж.А.Арзыкулов с соавт., 2006).

28.3 Лимфома Ходжкина

Лимфогранулематоз (лимфома Ходжкина) представляет собой злокачественное новообразование лимфатических узлов и лимфатической системы с последующим возможным вовлечением других органов. Морфологическим субстратом лимфогранулематоза является специфическая гранулема с атипическими крупными многоядерными клетками Березовского-Штернберга. Заболевание впервые описал в 1832 году английский врач Томас Ходжкин. В 1965 году S. Wilks предложил название – “Болезнь Ходжкина”, и с тех пор термин “Hodgkin’s disease” прочно закрепился в научной англоязычной литературе. В 1890 году ассистент кафедры госпитальной хирургии Московского университета С.Я.Березовский опубликовал в журнале “Русская медицина” № 39 от 21.11.1890 г. статью “К вопросу о строении и клиническом течении злокачественной лимфаденомы”, в которой определил опухолевую природу заболевания и дал подробную характеристику гигантских многоядерных клеток, патогномичных для этой лимфомы. В последующем, в 1898 г., ассистент кафедры профессора Р.Пахтауер Карл Штернберг, в 1902 г. английский морфолог Дороти Рид также дали подробную морфологическую характеристику этих клеток с позиций трактовки природы самого заболевания. В настоящее время в зарубежной литературе эти клетки называют клетками Рид-Штернберга, в России за ними закрепилось название клетки Березовского-Штернберга.

Термин “лимфогранулематоз” был введен в 1904 г. на VII Съезде немецких патологов в Вене. В самой последней классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001 г. для обозначения этой болезни предложен термин “лимфома Ходжкина”.

Частота **заболеваемости** лимфогранулематозом в разных странах мира в 4-5 раз ниже, чем частота неходжкинских лимфом. По данным ВОЗ в 2000 году средний уровень заболеваемости в мире составил $2,08\%_{0000}$, при этом наиболее высокие показатели (мировой стандарт на 100000 населения) зарегистрированы в Австрии (12,7), Израиле (5,9), Германии (5,8), низкие – в Египте (0,16), Китае (0,31), Японии (0,6), на Филиппинах и Сингапуре (по 1,04).

В 2002 г. стандартизированные показатели заболеваемости в странах СНГ колебались с $3,0\%_{0000}$ в Туркменистане до $7,2\%_{0000}$ в Молдове, а в Казахстане – $5,4\%_{0000}$ (Е.М.Аксель, М.И.Давыдов, 2004).

Возрастно-половые особенности. Лимфогранулематоз встречается в любом возрасте, но кривая заболеваемости имеет три пика – первый приходится на возраст 4-6 лет, второй – на период между 15-30 годами, а третий – на возраст старше 50 лет. Среди молодых больных преобладают женщины, а среди больных старших возрастных групп – мужчины. Городские жители болеют приблизительно в 1,5 раза чаще, чем сельское население.

Этиология лимфома Ходжкина

В настоящее время к этиологическим факторам, способствующим возникновению лимфогранулематоза, относятся вирусные, генетические и иммунологические теории.

В 1971 г. A.S. Evans, а позднее N.Mueller выявили зависимость между инфицированностью вирусом Эпштейн-Барр и частотой возникновения лимфомы Ходжкина. Серо-положительная реакция на вирус Эпштейн-Барр достоверно чаще встречается

ся среди больных со смешанно-клеточным вариантом заболевания (50-70%) и реже – среди больных с нодулярным склерозом (10-42%). Вирус Эпштейн-Барр был первым выделен из клеток лимфомы Беркитта, однако дальнейшее изучение показало наличие его серологических маркеров у 95% взрослого населения во всех странах. Часто первичное инфицирование протекает бессимптомно, а при повторном воздействии развивается клиническая картина инфекционного мононуклеоза. Обследование детей Уганды показало, что высокий риск развития лимфомы Беркитта наблюдается у тех, кто имел высокий уровень антител вируса Эпштейн-Барр. У пациентов, перенесших инфекционный мононуклеоз, имеется более высокий риск развития Ходжкинской лимфомы. Маркеры вируса Эпштейна-Барр обнаруживают и в клетках Березовского-Штернберга с использованием методов ДНК – гибридизации. Можно предположить, что дальнейшее совершенствование технологии ДНК-анализов позволит установить все звенья патогенетической связи и роли вируса Эпштейн-Барр в возникновении злокачественной лимфомы.

О значении генетических факторов в этиологии лимфогранулематоза можно судить на основании частоты выявления определенных HLA – антигенов, в первую очередь, у одно-яйцевых близнецов. Кроме того замечено, что у родственников, больных лимфомой Ходжкина риск возникновения возрастает в 2-3 раза. Имеются сообщения о повышенном риске возникновения ЛХ у лиц с унаследованными синдромами иммунной недостаточности, особенно с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, у детей с болезнью Дауна.

Происхождение клеток Березовского-Штернберга окончательно не установлено. Ученые предполагают, что они происходят из Т- и В-лимфоцитов.

В последнее десятилетие получила развитие иммунологическая теория в возникновении ЛХ. Согласно этой теории, выдвинутой группой немецких ученых во главе с профессором V. Diehe в 1997 г., что в большинстве случаев клетки Березовского-Штернберга являются результатом моноклональной пролиферации зрелых В-клеток, происходящих из зародышевого центра фолликула лимфатического узла. Эти клетки, избежав апоптоза (запланированной клеточной смерти), получают возможность неконтролируемой пролиферации. События, которые происходят в зародышевом центре фолликула лимфатического узла, играют решающую роль в патогенезе ЛХ, а основным механизмом, определяющим начало злокачественной пролиферации, является блок апоптоза.

При ЛХ нарушается структура лимфатических узлов, соединительно-тканые тяжи, разрастаясь непосредственно от капсулы, пронизывают ткань лимфатического узла, превращая его в гранулему. Клеточный состав представлен В-лимфоцитами на разных стадиях созревания, Т-лимфоцитами с фенотипом Т-хелперов и Т-супрессоров. Иммунологическими маркерами, имеющими дифференциально-диагностическое значение, являются антигены с СД-15 и СД-30 обычно при отсутствии СД-45 и редкой экспрессии СД-20 клетками Березовского-Штернберга.

Таким образом, ЛХ рассматривается как злокачественная опухоль одного из звеньев иммунной системы с вероятным макрофагальным происхождением опухолевой клетки. Выраженный иммунодефицит при ЛХ, нарастающий в поздних стадиях заболевания, является результатом первичной неспецифической несостоятельности иммунной системы. Он рассматривается в настоящее время как predisposing (но не решающий) фактор в этиологии ЛХ.

Патогенез лимфомы Ходжкина

Раскрытие патогенеза ЛХ затруднено тем, что до настоящего времени нет единой точки зрения для объяснения синдрома общей интоксикации при ЛХ, его волнообразного течения. В последние годы изучается значение концевой дезоксирибонуклеотидтрансферазы (КТД) – маркерного фермента незрелых лимфоцитов в периферической крови. У больных ЛХ без симптомов интоксикации в лимфоцитах крови содержание КТД в 2,5-4 раза превышает норму.

Субпопуляция молодых незрелых лимфоцитов выполняет функцию клеточного питания, выделяя в межклеточную среду КТД, способствующую реутилизации нуклеиновых продуктов распада погибающих клеток. Растущая опухоль привлекает к себе значительную часть этих лимфоцитов. При достаточном числе лимфоцитов опухоль развивается локально, достигая больших размеров без тенденции к генерализации. Пополнение субпопуляции лимфоцитов происходит из костного мозга. Истощение костного мозга сопровождается снижением числа лимфоцитов, иногда полным исчезновением фракций лимфоцитов с КТД.

Полное истощение фракции КТД – зависимых лимфоцитов приводит к снижению питания многих соматических клеток организма, что клинически проявляется похуданием. Кроме того, в крови скапливаются продукты распада тканей и опухоли, которые вызывают пирогенную реакцию. Клинически это проявляется лихорадкой и профузным потом. В таких условиях мобилизация резервов костного мозга может привести к временному выбросу КТД – зависимых лимфоцитов. Это сопровождается снижением температуры, уменьшением потливости, некоторым восстановлением массы тела. Затем симптомы интоксикации вновь нарастают, наблюдается их волнообразность у нелеченных больных.

Уменьшение КТД – зависимых лимфоцитов, которые расходуются в огромных количествах в связи с ростом новообразования и в то же время поставляют первичные клеточные элементы для иммунокомпонентных клеток – Т-лимфоциты приводят к нарушению функции надзора над опухолевыми клетками, а также снижает защиту организма – хозяина от инфекции и различных воздействий.

Таким образом, первичная неспецифическая несостоятельность иммунной системы при ЛХ, усугубляется при прогрессировании процесса. Универсальность иммунной системы, которая становится опухолевым полем, объясняет чрезвычайную сложность заболевания. Патогенетическое лечение невозможно проводить без изучения иммунных факторов и коррекции иммунных сдвигов, которые нарастают при лучевом лечении и химиотерапии.

Патологическая анатомия

Морфологическим субстратом лимфомы Ходжкина считается полиморфно-клеточная гранулема, образованная одновременным разрастанием лимфоцитов, ретикулярных клеток, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, плазматических клеток, фиброзной ткани. Лимфогранулематозная ткань вначале образует отдельные мелкие узелки внутри лимфатического узла, при этом часто возникают некрозы. Характерной особенностью ЛХ является наличие гигантских многоядерных клеток Березовского-Штернберга. Исследователи единодушны во мнении, что при отсутствии клеток Березовского-Штернберга диагноз ЛХ неправилен.

Клетки Березовского-Штернберга представляют собой крупные ретикулярные элементы диаметром 15-45 мк. Их протоплазма имеет неправильные очертания, нечеткие границы, голубовато-сиреневую окраску, не содержит включений. Ядро крупное, с отчетливо выраженной мембраной, образующей многочисленные складки и выросты, вследствие чего оно нередко имеет дольчатый вид. Дольчатость их ядер считают также проявлением полиплоидии, т.е. повторных делений ядра без одновременного деления протоплазмы. Центральная часть ядра относительно бедна хроматином и содержит крупное ядрышко округлой или овальной формы, нередко окруженной зоной просветления.

Лимфомой Ходжкина обычно поражаются лимфатические узлы, реже процесс локализуется в селезенке, печени, легких и других органах. По классификации ВОЗ различают лимфатические и экстралимфатические проявления ЛХ. Под термином “лимфатические” понимают поражение лимфатических узлов, селезенки, вилочковой железы, лимфоидного глоточного кольца, червеобразного отростка и групповых лимфатических фолликулов (пейеровых бляшек). Поражение других органов относят к числу экстралимфатических проявлений ЛХ.

Лимфатические узлы в норме имеют овальную или округлую форму и мягкоэластическую консистенцию, размеры их колеблются от 1,5 до 20-30 мкм. При ЛХ пораженные лимфатические узлы увеличены в размерах, с течением времени консистенция их становится плотнее, они сливаются между собой, образуя конгломерат с бугристой поверхностью, пальпаторно напоминая “бульжник мостовой” или “картошку в мешке”. Вовлечение в процесс селезенки, печени, легких и других органов характеризуется появлением в них множественных, реже одиночных округлых и овальных образований. На разрезе они белесоватого цвета, не имеют капсулы, но четко отграничены от окружающих тканей. Поражение селезенки и печени иногда невооруженным глазом неразличимы и могут быть обнаружены лишь при гистологическом исследовании.

Микроскопически клеточный состав нормального лимфатического узла очень пестрый. Преобладают лимфоциты (75-80%) и ретикулярные клетки (15-25%), кроме них встречаются плазматические и тучные клетки, бласты, макрофаги, гранулоциты и моноциты. В пораженных лимфатических узлах при микроскопическом исследовании наряду с пролиферацией клеточных элементов обнаруживают некроз, склероз соединительной ткани и клетки Березовского-Штернберга. Структура пораженных лимфатических узлов отличается значительным полиморфизмом, что затрудняло создание единой гистологической классификации.

Гистологическая классификация лимфомы Ходжкина

Начиная с 1944 по 2001 год гистологическая классификация ЛХ претерпела ряд изменений. В 50-х и в начале 60-х годов XX века обычно использовалась гистологическая классификация Н. Jackson и F. Parker (1944), где различали 3 варианта ЛХ: парагранулема, гранулема и саркома.

Парагранулема. Среди клеток гранулемы преобладают лимфоциты, плазматические клетки, а эозинофилов мало или отсутствуют, не отмечаются некрозы и фиброзы. Клетки Березовского-Штернберга встречаются в умеренном количестве. Общая структура лимфатического узла частично сохранена или стерта.

Гранулема. Клеточный состав гранулемы представлен многочисленными ретикулярными клетками, типичными клетками Березовского-Штернберга, с примесью

большого количества лимфоцитов, плазматических клеток, моноцитов и эозинофилов. Структура лимфатического узла, как правило, полностью стерта, могут встречаться некрозы, очаги фиброза.

Саркома. Преобладают резко анаплазированные ретикулярные клетки, в числе которых имеются несомненные клетки Березовского-Штернберга; одновременно с ними присутствуют в том или ином количестве другие клеточные элементы гранулемы. Рисунок узла полностью стерт.

При этой классификации самым частым вариантом ЛХ явилась гранулема (80-85%), значительно реже встречалась парагранулема (около 10%) и саркома (1-5%). Недостатком этой классификации было то, что почти все случаи ЛХ рассматривались как гранулема.

В 1963 году R.J.Lukes предложил другую классификацию ЛХ, которую он совместно с J.J.Butler опубликовал в 1966 г. Эта классификация включала 6 гистологических вариантов: лимфогистиоцитарный, нодулярный, лимфогистиоцитарный диффузный, нодулярный склероз, смешанно-клеточный, диффузно-фиброзный и ретикулярный.

На конгрессе в г. Ри (Франция) в 1965 г. эта классификация была упрощена (Lukes R. et al., 1966), объединением некоторых вариантов, и она приведена в следующей таблице.

Морфологическая классификация и гистологические варианты лимфомы Ходжкина

Классификация		
По H.Jackson и F.Parker, 1944	По R.J.Lukes, J.J.Butler, 1966	Принятая в г. Ри в 1966 г.
Парагранулема	Лимфогистиоцитарный нодулярный вариант. Лимфогистиоцитарный диффузный вариант	Лимфоцитарное преобладание
Гранулема	Нодулярный склероз. Смешанно-клеточный вариант	Нодулярный склероз. Смешанно-клеточный вариант
Саркома	Диффузный фиброз. Ретикулярный вариант	Лимфоцитарное истощение

Гистологические 4 варианта, принятые в г. Ри в 1966 г., использовались в клинической практике до 2001 г. Согласно этой классификации:

1. **Лимфоцитарное преобладание** характеризуется относительным преобладанием числа лимфоцитов и гистиоцитов и незначительным количеством клеток Березовского-Штернберга.

2. **Нодулярный склероз** – отличительной особенностью этого варианта является наличие коллагенового фиброза. В основном фиброзные перегородки окружают островки лимфатической ткани, иногда фиброз может поражать лимфатический узел диффузно. Клеточный состав представлен клетками Березовского-Штернберга лакунарного типа, лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами. Иногда в центре лимфоидного островка виден некроз, в этой зоне часто наблюдаются нейтрофильные гранулоциты.

3. **Смешанно-клеточный вариант** имеет гистологические картины, промежуточные между лимфоцитарным преобладанием и истощением. Определяется различное

количество лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов и плазматических клеток, а число клеток Березовского-Штернберга умеренное, могут быть небольшие очаги некроза.

4. Лимфоцитарное истощение характеризуется относительной бедностью лимфоцитами и обилием клеток Березовского-Штернберга (ретикулярный подвариант) или почти полным вытеснением клеточного субстрата беспорядочным разрастанием соединительной ткани или белковой субстанции типа проколлагена.

Перечисленные 4 варианта расположены в порядке ухудшающего прогноза и определение их имеет не только диагностическое, но и клинико-прогностическое значение как для выбора адекватного плана лечения, так и для назначения реабилитационных мероприятий.

Лимфоцитарное преобладание является наиболее благоприятным вариантом, в нем очень мало клеток Березовского-Штернберга. Это относительно редкий вариант ЛХ и составляет 7-10% всех случаев болезни Ходжкина.

Нодулярный склероз составляет 30-35% всех случаев ЛХ. Лимфатические узлы при этом варианте отличаются большой плотностью и имеют тенденцию к спаянности, поэтому они медленно регрессируют под влиянием химиолучевой терапии. Прогностически этот вариант несколько хуже, чем вариант лимфоцитарное преобладание.

Смешанно-клеточный вариант ЛХ встречается наиболее часто (50%) и прогностически неблагоприятен. Он характеризуется быстрым распространением заболевания, нередко гематогенным метастазированием и симптомами интоксикации.

Лимфоцитарное истощение включает 2 подтипа и имеет самый неблагоприятный прогноз. Морфологически оно характеризуется выраженным истощением лимфоидной ткани, быстрым прогрессирующим клиническим течением, лихорадкой, лимфоцитопенией, нарушением функции печени, поражением ретроперитонеальных и висцеральных лимфатических узлов живота, селезенки, костного мозга. Этот вариант встречается приблизительно у 10-15% больных с ЛХ, чаще у лиц старше 55 лет.

В 2001 году экспертами ВОЗ принята последняя гистологическая классификация ЛХ, которая по существу базируется на ранее использовавшейся классификации R.J.Luckes и J.J.Butler. В этой классификации выделено 2 типа лимфомы Ходжкина:

- Классическая и нодулярная с преобладанием лимфоцитов (парагранулема). В основу классификации взяты иммуноморфологические характеристики. В отличие от классификации 1966 г. в этой гистологической классификации в зависимости от клеточного состава узелков (нодулей) выделяют два подтипа в варианте нодулярного склероза со смешанно-клеточным составом в нодулях (I тип) и с лимфоидным истощением в нодулях (II тип). Больные со II типом клеточного состава нодулей имеют худшее течение болезни и у них отмечаются генерализованные стадии и более короткая выживаемость.

Все 4 варианта сохранены, но все они имеют одинаковый иммунологический фенотип: на поверхности опухолевой клетки экспрессируются CD-15 и CD-30 антигены, отсутствуют или имеются в небольшом количестве клетки с экспрессией CD-20 и отсутствуют клетки, несущие на своей поверхности маркер CD-45.

В этой классификации выделена небольшая группа больных, имеющая сходную с классической лимфомой Ходжкина морфологическую характеристику, но иную иммунологическую. Характерные для классической лимфомы Ходжкина маркеры CD-15 и CD-30 отсутствуют, но на поверхности крупных L и H (lymphocytic and histiocytic) клеток с многодольчатыми пузырьковидными ядрами экспрессируются антигены CD-20, CD-45, CD-79a и ЕМА. Эта форма болезни получила название нодулярная с лимфоид-

ным преобладанием лимфомы Ходжкина. Клиническое течение этого варианта индолентное и длительное время не требует лечения (Е.А.Демина, 2005).

Лимфома Ходжкина сопровождается угнетением Т-клеточного иммунитета, что выражается в высокой частоте герпетических инфекций (herpes Zoster развивается у 16% больных) с тенденцией к развитию некротических форм и генерализации.

Таким образом, выделение отдельных гистологических вариантов не противоречит представлению о морфологической динамичности болезни. Такая иммуноморфологическая дифференциация оправдывается различием в клиническом течении отдельных гистологических вариантов болезни.

Рост и распространение лимфомы Ходжкина в организме

Распространение ЛХ в организме больного происходит различными путями, что полностью соответствует опухолевой природе заболевания.

Опухолевым полем может быть часть или целый лимфатический узел или вся лимфатическая система. Опухоль обычно клинически проявляется после длительного периода гиперплазии (дисплазии), однако практически этот период часто отсутствует, и опухоль возникает *in situ* или сразу имеет инвазивный рост. В значительной степени это зависит от биологических особенностей больного, возраста, пола, состояния гомеостаза в период развития болезни. ЛХ наиболее часто метастазирует лимфогенно, вовлекая в процесс смежные группы лимфатических узлов и смежных органов.

Гематогенное метастазирование происходит путем сосудистой инвазии. Сосудистая инвазия, выявленная при исследовании биоптата, имеет прогностическое значение. Так, среди больных, у которых при биопсии лимфатического узла выявлена сосудистая инвазия опухолью, средняя продолжительность жизни составила 21,8 мес., по сравнению с 65,8 мес. среди больных, у которых она не была обнаружена. Сосудистая инвазия в селезенке часто сочетается с метастазами в печени и костном мозге, при этом наблюдаются ранние рецидивы и снижение показателя выживаемости (R.Kischner с соавт., 1974). Наиболее часто гематогенное метастазирование наблюдается при лимфоцитарном истощении, особенно у лиц преклонного возраста.

Таким образом, лимфома Ходжкина возникает уницентрически, т.е. вначале поражается один из участков лимфоидной ткани, чаще всего в лимфатическом узле. В дальнейшем клетки Березовского-Штернберга распространяются по лимфатической системе и приводят к развитию новых очагов в лимфатических узлах. Этим объясняется особенность ЛХ, при котором в отличие от солидных злокачественных опухолей лимфоидная ткань поражается не только вблизи первичного очага, но и в отдаленных частях тела.

Международная клиническая классификация лимфомы Ходжкина по стадиям, принятая в Ann Arbor (США) в 1979 г., дополненная в Cotswold, 1989 г.

Стадия I – (локальная форма). Поражение одной лимфатической зоны или структуры (I) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IE) в пределах одного сегмента. К лимфатическим структурам относятся лимфатические узлы, селезенка, вилочковая железа, глоточное кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

Стадия II – (регионарная форма). Поражение двух и более лимфатических зон по одну сторону диафрагмы (например, средостение – одна зона, корни легких – отдель-

ные от средостения самостоятельные зоны) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы (II E). Для II стадии следует указать число пораженных лимфатических зон, например II 4.

Стадия III (генерализованная форма). Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы, которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (III E) или поражением селезенки (III S), или поражением того или другого (III E + S). Рекомендуется выделять верхние абдоминальные лимфатические узлы (в воротах печени, селезенки, чревная) – III 1 и нижние абдоминальные (парааортальные, мезентеральные) – III 2.

Стадия IV (диссеминированная форма). Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов. Поражение печени и/или костного мозга – всегда IV стадия.

В новую международную классификацию внесены ряд символов, которых необходимо поставить при определении стадии распространения лимфомс Ходжкина.

Эти символы:

A – симптом интоксикации отсутствует.

B – наличие следующих симптомов интоксикации (одного или всех):

- 1) повышение температуры выше 38°C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления;
- 2) ночной профузный пот;
- 3) похудание на 10% массы тела за последние 3 месяца.

E – локализованное (в пределах одного сегмента) экстранодальное поражение (стадии I E, II E, III E).

S – поражение селезенки (I S, II S, III S).

МТИ – медиастинально-горакальный индекс (МТИ) – отношение максимальной ширины срединной тени к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th 5-6 на прямых рентгенограммах.

X – массивное (“bulky”) поражение лимфатических узлов. Если массивное (“bulky”) поражение лимфатических узлов превышает 1/3 МТИ, то это обозначается X-1, а любые опухолевые массы диаметром более 10 см – X-2.

CS – clinical stage – клиническая стадия устанавливается в результате подробно клинического обследования и диагностической биопсии лимфатического узла (или ткани) и костного мозга.

PS – pathologic stage – патологической стадией понимают стадию, установленную в результате хирургических процедур: лапароскопия со спленэктомией, биопсия печени и внутрибрюшных лимфатических узлов.

CRu – неуверенная или недоказанная полная ремиссия, т.е. таким символом обозначают, когда после окончания лечения определяются увеличенные до 1-1,5 см в диаметре лимфатические узлы.

Кроме стадии и симптомов интоксикации для выбора тактики лечения и его объема у больных с ЛГМ в настоящее время используется **группа прогностических факторов**, так называемые “факторы риска”, которые в большей или меньшей степени определяют прогноз заболевания. К ним относятся: 1 – массивное поражение

лимфатических узлов средостения (MTU > 0,33); 2 – поражение 3 или более областей лимфатических узлов; 3 – ускорение СОЭ > 30 мм/час при стадии Б и СОЭ > 50 мм/час при стадии А; 4 – экстранодальное поражение в пределах, обозначаемых символом Е.

В соответствии с клинической классификацией больные ЛГМ были разделены на две большие группы:

1) больные с ранними (“early”) стадиями, для которых на момент создания классификации радикальная лучевая терапия была методом выбора;

2) больные с распространенными (advanced) стадиями, для лечения которых использовалась полихимиотерапия или комплексное химиолучевое лечение.

В четвертом издании “Классификации злокачественных опухолей” по системе TNM предлагается дополнительно установить стадию рецидива опухоли. Целесообразность установления рецидива у больных ЛХ обусловлена тем, что лечение поздних рецидивов высокоэффективно при использовании стандартных программ 1-й линии. Выбор программы лечения в этом случае осуществляется в соответствии со степенью распространенности опухоли при рецидиве. Рекомендуются обозначать стадию рецидива значком “R” или “r”. При этом необходимо указать сначала стадию с максимальным предшествующим распространением болезни, а затем, обозначив символом “r”, стадию рецидива. Например, лимфогранулематоз III 2BS, R (“r” или рецидив) II 2A. Полностью диагноз ЛХ рекомендуется писать с обозначением морфологического варианта, развернутой стадии с указанием зон поражения и их числа (для II стадии), а также с обозначением номера рецидива и времени его наступления. Рецидивы подразделяются на ранние (возникшие в течение 12 месяцев после окончания лечения) и поздние (возникшие более чем через 12 месяцев после окончания лечения). Такое разделение имеет большое значение при выборе интенсивности лечения рецидива.

Например, лимфогранулематоз, вариант смешанно-клеточный, стадия III 2BS с поражением медиастинальных, забрюшинных, подвздошных лимфатических узлов, селезенки, R 2-й поздний, стадия рецидива II 2A с поражением надключичных, подмышечных лимфатических узлов слева. Такое подробное оформление диагноза вызвано усилившейся в последнее время тенденцией к значительной индивидуализации лечения в зависимости от прогностических факторов, времени наступления рецидива, его распространенности и возможности повторного применения программ 1-ой линии и лучевой терапии.

Следует подчеркнуть, что одним из самых больших достижений онкологии второй половины XX века стало излечение лимфомы Ходжкина. Современные программы лечения первой линии позволяют получить полную ремиссию у 70-90% первичных больных, а 10-летний рубеж переживают 60% из них.

Клиническая картина лимфомы Ходжкина

Клинические проявления ЛХ весьма разнообразны. Патологический процесс, начинаясь в лимфатических узлах той или иной группы, может распространяться практически на любые органы и ткани, и сопровождаться симптомами интоксикации. Наиболее часто первым, ранним и характерным признаком болезни является увеличение периферических лимфатических узлов, которое появляется без видимых причин или совпадает по времени с простудным заболеванием. Как правило, пораженные лимфатические узлы имеют округлую или овальную форму и неодинаковую, но чаще плот-

ноэластическую консистенцию. Они безболезненны, подвижны, не спаяны с кожей и подлежащими тканями, прилежат друг к другу, в последующем по мере увеличения размеров соединяются между собой, образуя конгломераты. Кожа над конгломератом не изменена, не гиперемирована, не натянута, подкожные вены не расширены, свищи не образуются.

Опухолевый процесс начинается уницентрически, чаще всего (75-80%) первыми поражаются шейно-надключичные лимфатические узлы. При множественном поражении окружность шеи увеличивается, контуры ее становятся неровными, иногда на глаз заметно выбухание соответственно увеличенным лимфатическим узлом. В момент обращения к врачу у 20-25% больных одновременно с шейно-надключичными лимфатическими узлами могут поражаться лимфатические узлы средостения. При этом в течение длительного времени оно не проявляется клиническими симптомами. В этот период увеличенные лимфатические узлы в средостении могут быть обнаружены случайно при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. После того, как формируется конгломерат увеличенных лимфатических узлов и он достигнет значительных размеров, появляется одышка, кашель, боль за грудиной и синдром сдавления верхней полой вены. В далеко зашедших случаях при сдавлении лимфатическими узлами грудного протока или присоединении вторичной инфекции появляется плеврит, сопровождающийся субфебрильной или высокой температурой.

Первичная лимфома Ходжкина подчелюстных, околоушных, затылочных, подмышечных, паховых лимфатических узлов наблюдается редко. Изолированное первичное поражение забрюшинных лимфатических узлов выявлять крайне трудно. Клиническими симптомами их вовлечения в процесс могут быть постоянные боли в поясничной области, метеоризм, склонность к запорам.

В период развернутых проявлений лимфогранулематоза возможно поражение всех лимфоидных и других органов и тканей. Селезенка поражается у 25-30% больных, при этом она долгое время может оставаться не увеличенной, а тотальное поражение может сопровождаться спленомегалией, аутоиммунной гемолитической анемией, тромбоцитопенией.

Среди экстранодальных проявлений лимфогранулематоза наиболее часто (30%) встречается поражение легочной ткани, не сопровождающееся физикальными симптомами. Костная система – частая локализация лимфогранулематоза (20%), при этом наблюдается отчетливая склонность к распространению патологических очагов в позвонках, затем в грудине, костях таза, ребрах, значительно реже в трубчатых костях. Оссалгия является основным проявлением поражения костей и наблюдается несколько раньше, чем можно выявить патологические очаги рентгенологически.

Патогномичных симптомов поражения печени нет. Она может быть увеличена и сопровождаться симптоматикой, характерной для хронического гепатита: тошнотой, чувством тяжести в правом подреберье, иногда увеличением органа, лихорадкой. Из диагностических тестов значимым является повышение уровня щелочной фосфатазы (за счет увеличения печеночного изофермента).

Из органов желудочно-кишечного тракта чаще поражается желудок, тонкая и слепая кишка с чревообразным отростком. В этих органах процесс может возникать первично в виде солитарной гранулемы, вовлекая большой объем желудка, значительных отрезков кишечника с полным прорастанием опухолью всех слоев органа, разрушая слизистую оболочку, в связи с чем клиническая и рентгено-эндоскопическая картина не

отличается от рака желудочно-кишечного тракта. Только при гистологическом исследовании биопсийного или удаленного материала устанавливается правильный диагноз.

Вторичное поражение молочных желез наблюдается при распространении процесса из подмышечных и подключичных лимфатических узлов. При этом молочная железа увеличивается в размерах, отекает, возможно развитие симптома “лимонной корки”.

Первичный лимфогранулематоз кожи относится к наиболее редким проявлениям начала заболевания. При длительном течении, иногда через много лет после длительной ремиссии, могут развиваться вторичные лимфогранулемы, которые локализуются обычно на коже живота, спины, конечностей. Кожные лимфогранулемы могут быть в виде отдельных узелков от нескольких миллиметров в диаметре до обширных инфильтратов, имеющих темно-красную окраску, окруженные пигментированными и отечными участками кожи.

Изменения центральной нервной системы, главным образом, спинного мозга, обычно имеют вторичный (компрессионный) характер. Неврологическая очаговая симптоматика быстро прогрессирует, вызывает серьезное нарушение вплоть до полного поперечного миелиита.

Общие симптомы. Больные часто жалуются на общую слабость, утомляемость, потерю аппетита, к которым присоединяются симптомы интоксикации, что ухудшает прогноз. Как указано выше, к симптомам интоксикации относят:

1) лихорадку неясного генеза с подъемом температуры тела до 38° и выше, продолжительность не менее недели, снижение которой не удается при помощи противовоспалительной терапии. Этот феномен применяют для дифференциальной диагностики между воспалительным лимфаденитом и лимфогранулематозом;

2) ночной проливной пот;

3) необъяснимая потеря массы тела более чем на 10% за последние 3 месяца.

Наличие любого из этих симптомов служит основанием для установления подгруппы в соответствующей стадии ЛГМ.

Биологическую активность опухолевого процесса характеризуют:

- ускорение СОЭ – более 30 мм в час;
- повышение уровня гепатоглобулина, церулоплазмينا, альфаглобулина;
- гиперфибриногенемия.

Варианты клинического течения

В большинстве случаев (90%) ЛХ клинически протекает с обострениями, во время которых процесс постепенно распространяется на новые группы лимфатических узлов и внутренние органы. Изредка заболевание протекает бурно, с острым началом, высокой температурой, профузным потом.

Неблагоприятное влияние на течение ЛХ оказывают беременность, солнечная радиация, физиопроцедуры.

“Сигналами тревоги”, при которых на амбулаторном приеме можно высказать подозрение на лимфомы Ходжкина, являются:

1) появление одного или нескольких увеличенных, безболезненных лимфатических узлов эластичной консистенции в регионарных областях (шейных, надключичных, подмышечных, паховых);

2) постепенное увеличение различных групп лимфатических узлов, увеличение их плотности и склонность к слиянию;

3) необъяснимая лихорадка, сопровождающаяся профузным ночным потом, потерей массы тела и общей слабостью.

Диагностика лимфомы Ходжкина

Для выбора эффективного метода лечения ЛХ необходимо поставить клинический диагноз с установлением стадии распространения опухолевого процесса, гистологического варианта, совокупности отягчающих обстоятельств со стороны жизненно важных органов пациента, для определения которых следует придерживаться единого принципа обследования.

Обследование больного с подозрением на ЛХ включает в себя следующие обязательные исследования:

1) сбор анамнеза, при котором выясняют жалобы и динамику заболевания, устанавливают время и последовательность появления увеличенных лимфатических узлов, наличие или отсутствие связи с инфекцией или воспалительным процессом, симптомов интоксикации, обратив особое внимание на “сигналы тревоги”;

2) тщательный осмотр больного, пальпацию всех периферических лимфатических узлов (в т.ч. подключичных, локтевых и подколенных), пальпацию брюшной полости, в т.ч. печени, селезенки и области забрюшинных и подвздошных лимфатических узлов;

3) пункция, а затем обязательная адекватная биопсия пораженного лимфатического узла. При изолированном увеличении медиастинальных, брюшных и забрюшинных лимфатических узлов необходимо прибегать к парастернальной медиастиномии или лапаротомии соответственно. В последние годы в ряде клиник с этой целью стали применять методы эндоскопической малоинвазивной хирургии. Стало быть, что у всех больных с подозрением на ЛХ обязательна морфологическая верификация диагноза с уточнением гистологического варианта его;

4) иммунотипирование – обнаружение в опухолевой ткани CD-15 и CD-10, кластеров дифференцировки, экспрессируемых клетками Березовского-Штернберга, т.е. выявление в опухоли мономорфного опухолевого клеточного клона;

5) клинико-биохимические исследования крови, к которым относятся полный клинический анализ крови с исследованием числа лейкоцитов и с подсчетом лейкоцитарной формулы, уровня гемоглобина, тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов, и из биохимических проб – исследования уровня щелочной фосфатазы, а также показателей, характеризующих функции печени и почек (креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, альфа-2-глобулин, трансаминазы, ЛДГ, гепатоглобулин, фибриноген, церулоплазма, при большой опухолевой массе желательное определение уровня мочевой кислоты);

6) обязательным для всех больных является рентгенография грудной клетки в прямой и боковой проекциях, которая позволяет уточнить состояние лимфатических узлов средостения, легочной ткани и плевры. Даже при отсутствии изменений на рентгенограммах обязательна КТ грудной клетки, которая позволяет выявить невидимые на стандартных рентгеновских снимках медиастинальные лимфатические узлы;

7) ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинной области для исключения поражения мезентериальных, забрюшинных, внутритазовых лимфатических узлов, печени, селезенки. В сомнительных случаях показана КТ брюшной полости;

8) радиоизотопное исследование костной системы с радиофармацевтическим препаратом, меченым Тс 99 и лимфатической системы с цитратом галлия (Ga 67);

9) трепанобиопсия подвздошной кости (желательно билатериальная – с 2-х сторон) – обязательная процедура, т.к. является единственным методом, подтверждающим или исключаящим специфическое поражение костного мозга;

10) нижняя лимфография позволяет выявить поражение лимфатических узлов в полости таза, в области брюшной аорты и забрюшинного пространства ниже диафрагмы.

Исследование проводится с помощью прямой контрастной или непрямой изотопной лимфографии. Методика прямой лимфографии была описана в 1954 г. Кинмонтом и Тейлором. В кожу первого межпальцевого промежутка стопы вводят 0,2 мл стерильного 5% раствора синьки Эванса. После этого под местной анестезией на тыльной стороне стопы делают разрез кожи длиной 3-4 см. В подкожной клетчатке отыскивают окрашенный в синий цвет крупный лимфатический сосуд. Его выделяют, берут на держалку. В проксимальный конец сосуда вводят тонкую иглу. С помощью специального аппарата, допускающего точное дозирование усилия в сосуд в течение 4-6 мин. вводят 5-10 мл контрастного вещества (липиодолультрафлюид) со скоростью 1 мл/мин. Обзорные рентгенограммы производят после введения препарата и через 24 часа. К этому времени контраст накапливается в забрюшинных лимфатических узлах. Пораженные лимфатические узлы увеличены в размерах, имеют неровные контуры, полностью или на отдельных участках не накапливают контраста.

Непрямая изотопная лимфография технически проще. Она заключается во введении 0,5-1,0 мл раствора коллоидного золота в первый межпальцевой промежуток стопы. Коллоидные частицы по лимфатическим сосудам поступают в забрюшинные лимфоузлы. С помощью сканирующего устройства получают их изображение на сканограмме. При поражении лимфатического узла размер его увеличивается, а структура становится неоднородной с участками снижения или полного отсутствия активности.

11) к факультативному методу исследования относятся:

а) фиброларингоскопия с биопсией подозрительных участков слизистой для выяснения состояния лимфатического аппарата Вальдейера, которая позволяет провести дифференциальный диагноз с неходжкинскими лимфомами, при которых эта локализация поражения встречается часто;

б) МРТ имеет преимущество перед всеми методами диагностики при установлении поражения ЦНС.

12) диагностическая лапаротомия позволяет точно установить поражение лимфомой Ходжкина селезенки и печени, так как УЗИ и сканирование не дают полной информации о состоянии селезенки и лимфатических узлов в ее воротах. Поэтому при I и II стадиях лимфомы Ходжкина применяется диагностическая лапаротомия, при которой производят ревизию забрюшинных, брыжеечных и подвздошных лимфатических узлов, селезенки, печени, органов желудочно-кишечного тракта и малого таза. Берут на гистологическое исследование наиболее крупные, “подозрительные” лимфатические узлы, удаляют селезенку и накладывают на ее ножку танталовые скрепки для обозначения зоны, подлежащей облучению. Для решения вопроса о состоянии печени производят пункцию или краевую биопсию этого органа. Кроме того, у молодых женщин производят овариопексию, фиксируя яичники к задней поверхности тела матки узловыми швами. Тем самым у больных, которым предстоит лучевая терапия на подвздошные и паховые лимфатические узлы, яичники выводятся из зоны облучения. Это позволяет у многих женщин сохранить менструальную и детородную функции.

Следует отметить, что диагностическая лапаротомия со спленэктомией и биопсией печени в настоящее время почти полностью потеряла свое значение в связи с широким внедрением УЗИ и КТ. Эта операция применяется только в диагностически сложных ситуациях, когда нет другой возможности получить достаточный для гистологического исследования материал. Удаление даже пораженной селезенки не является лечебным мероприятием, т.е. не улучшает ни непосредственных, ни отдаленных результатов лечения лимфомы Ходжкина. Кроме того после спленэктомии возрастает частота стафилококковых инфекций (Е.А. Демина, 2004). Таким образом, тщательное выполнение по показаниям вышеуказанных методов исследования во многом способствует составлению индивидуального, эффективного плана лечения.

Дифференциальная диагностика

1. **Инфекционный мононуклеоз** (болезнь Филатова) – острое инфекционное заболевание, сопровождающееся высокой лихорадкой, болями в горле как при остром тонзиллите, поражением лимфатических узлов, печени, селезенки и характерными изменениями гемограммы.

- Лихорадка часто может быть неправильного типа, иногда волнообразная с длительностью от 4 дней до 1 месяца. У лиц старше 40 лет типична более высокая и длительная лихорадка.
- Лимфоаденопатия – наиболее постоянный симптом. Раньше других и более отчетливо увеличиваются шейные лимфатические узлы, но в отличие от лимфомы Ходжкина, преимущественно по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы с обеих сторон в виде “бусинки” размерами до 1-3 см в диаметре. Они плотноватой консистенции, безболезненны, не спаиваются между собой, кожа над ним не изменена.
- Кардинальным проявлением мононуклеоза является картина катарального, фолликулярного, лакунарного тонзиллита, сопровождающегося болями в горле, покраснением миндалин.
- Наряду с умеренной спленомегалией и гепатомегалией у 3-25% больных может возникнуть **экзантема**. По характеру она может быть пятнисто-папулезной, розеолезной, петехиального типа потницы. Она держится 1-3 дня и бесследно исчезает.
- Для инфекционного мононуклеоза характерным признаком является увеличение содержания в периферической крови **моноцитов**, достигающих 50-80% от общего числа лейкоцитов.
- При проведении десенсибилизирующей, противовоспалительной терапии последовательно нормализуются вышеуказанные признаки болезни: нормализуется температура, исчезают боли и гиперемия в горле, экзантема, постепенно исчезают увеличенные лимфатические узлы, снижается содержание мононуклеарных клеток до нормы в периферической крови.

2. **Туберкулезный лимфаденит** развивается у больных, имеющих первичный туберкулезный комплекс. Пораженные лимфатические узлы имеют плотноватую консистенцию, иногда с очагом размягчения, они спаиваются между собой и с кожей, подкожным жировым слоем, образуя малосмещаемые конгломераты. Диагностика облегчается при обнаружении в пунктате казеозной массы с наличием клеток Пирогова-Ланханса. При сильном размягчении лимфатических узлов кожа над ним краснеет, истончается и сливкообразная казеозная масса сероватого цвета прорывается наружу, образуя свищ.

3. **Острый неспецифический лимфаденит**, который возникает при наличии в близлежащих органах или тканях гнойного очага. Увеличенные лимфатические узлы болезненны, кожа над ним может быть гиперемирована, больной лихорадит, температура носит гектический характер, со стороны периферической крови лейкоцитоз со сдвигом лейкоформулы влево, высокая СОЭ. По мере очищения раны от гноя вышеуказанные симптомы исчезают. Отсутствие эффекта от интенсивной антибактериальной терапии в течение 7-10 дней после начала лечения, большие размеры и плотность узлов служит основанием для пункции или биопсии увеличенного лимфатического узла.

4. **Саркоидоз или болезнь Бенье-Бека-Шаумяна** преимущественно поражает органы дыхания, характеризуется увеличением лимфоузлов средостения с обязательным вовлечением в процесс легочной ткани. При дифференциальной диагностике следует учитывать частое наличие при саркоидозе *триады Лефгрена*: узловой эритемы, болей и припухлости в суставах с симметричным увеличением лимфоузлов корней легких. При подозрении на саркоидоз средостения показана медиастиноскопия с биопсией внутригрудного лимфатического узла.

5. **Острый лимфобластный лейкоз** сопровождается геморрагическим синдромом, лихорадкой, нарастающей общей слабостью, быстрой утомляемостью в результате анемии, болью в брюшной полости, в костях, особенно в голени. Увеличенные регионарные лимфатические узлы имеют эластическую консистенцию, безболезненны. Селезенка и печень увеличены. Дифференциальное диагностическое значение имеет картина периферической крови за счет наличия не созревших лимфобластных клеток.

Лечение лимфомы Ходжкина

Лимфома Ходжкина является одним из первых онкологических заболеваний, при котором была доказана возможность полного излечения большой группы больных. Если в начале 1940-х годов 5 лет переживало лишь 5% больных, то при использовании современных программ лечения 10-летняя безрецидивная выживаемость составляет 60%, а в группе больных с локальными стадиями достигает 80-90%, это позволяет не скрывать от больного истинного диагноза, требуя от больного беспрекословного выполнения всех требований запланированной программы лечения.

Хирургический метод не применяется при лечении лимфомы Ходжкина, а лучевая терапия по радикальной программе длительное время была основным методом лечения I-III стадии лимфомы Ходжкина, но в настоящее время во всем мире отдают предпочтение комплексной терапии, в которой основными компонентами являются лучевая и лекарственная терапия.

Принципиально новый подход к планированию и проведению лучевой терапии больных лимфомой Ходжкина связан с разработкой и широким внедрением в клиническую практику так называемой радикальной программы лучевой терапии, которая применялась до 90-х годов. Выполнение этой программы основано на дифференцированном подходе к выбору объема и последовательности облучения зон лимфатической системы в зависимости от стадии процесса, клинических особенностей заболевания и гистологического варианта лимфомы Ходжкина. Эти же показатели являются ведущими в решении вопроса об использовании лучевой терапии в сочетании с полихимиотерапией.

При I-II A стадии лимфомы Ходжкина и морфологических вариантах – лимфогистиоцитарный и нодулярный склероз – лучевая терапия является основным компонентом

комплексного лечения. Следует отметить, что при применении только лучевой терапии по радикальной программе у больных с I-II А стадией у одной трети больных возникали рецидивы, а высокая общая выживаемость обеспечивалась успешной химиотерапией рецидива (М.А.Волкова, 2001, Mauch P.V., Armitage J.O., Diehe V. et. al., 1999).

При проведении лучевой терапии по радикальной программе облучению подлежат как области, в которых выявлены патологические изменения (суммарная очаговая доза 40-50 Гр.), так и зоны вероятного распространения опухолевого процесса (суммарная очаговая доза 30-35 Гр.) по дробно-протяженной методике фракционирования. Облучение проводится с использованием крупных полей сложной конфигурации, что позволяет одновременно подводить тумороцидную дозу к очагам поражения и зонам субклинического распространения опухоли в условиях защиты жизненно важных органов. Существует также модификация радикальной программы с последовательным облучением отдельных полей.

Стадия заболевания является одним из основных факторов при планировании объемов облучения. При I стадии с наддиафрагмальной локализацией можно ограничиваться мантевидным полем. В случае поражения узлов верхней половины шеи облучается кольцо Вальдейера, но исключается средостение. При увеличении средостенных узлов облучение через наддиафрагмальные поля дополняется воздействием на селезенку и околоаортальные области. При II стадии необходимо облучение через мантевидные и Г-образные поля. При поддиафрагмальной локализации процесса облучение проводят в полном объеме по обе стороны диафрагмы. Лучевую терапию проводят на гамма-терапевтических или мегавольтных аппаратах по 2-2,5 Гр. в день на поле.

Следует отметить, что во второй половине 60-х годов и в 70-е годы существовало довольно строгое разделение – лучевую терапию применять по радикальной программе при локализованных стадиях, а полихимиотерапию – при генерализованных. В последующем, начиная с 80-х годов, при локализованных стадиях все шире стали применять сочетание лучевой терапии с противоопухолевыми препаратами. Сочетание двух методов позволило не только повысить непосредственную эффективность лечения, но и отдаленные результаты.

Адекватные дозы лучевой терапии на каждое поле были разработаны Н.Карпан в 60-х годах. Именно он впервые обратил внимание на тот факт, что при дозе облучения в 30 Гр. риск развития рецидива в облученном поле составляет всего 11%, а в интервале доз от 35 до 40 Гр. – лишь 4,4%, но при дальнейшем повышении дозы облучения 100% эффективности все равно достичь не удастся. В середине 70-х годов О.Fletcher и L.Shukovsky обобщили данных 5 исследований и подтвердили данные Н.Карпан, что в интервале между 30-40 Гр. (проанализировано 239 полей облучения) достигается максимальный локальный контроль за болезнью – 97%, но после 40 Гр. кривая зависимости локального контроля за болезнью от уровня тумороцидной дозы выходит на плато, не поднимаясь до 100% уровня (Mauch P.V., et. al., 1999). Большинство центров Европы и Северной Америки принято, что при проведении лучевой терапии для пораженных зон 30 Гр. обеспечивает локальный контроль в 90%, 36 Гр. – 95% и 40 Гр. – 95% случаев, а для субклинических зон поражения – 95% локального контроля обеспечивает 30 Гр. (Н.В.Ильин, 2001). В настоящее время общепринятой дозой лучевой терапии на каждое поле считается 32-36 Гр., а для химиотерапии лимфомы Ходжкина рекомендуется значительное количество различных цитостатиков.

Монохимиотерапия в настоящее время используется крайне редко исключительно в качестве паллиативной терапии у ослабленных больных пожилого возраста. В монорежиме наиболее часто применяется:

- Винбластин в дозе 6 мг/м² еженедельно с последующим удлинением интервалов до 2-3 недель после 3-й или 4-й инъекции;
- Прокарбазин (натулан) – 100 мг ежедневно курсами с суммарной дозой 6-8 г;
- Хлорамбуцил (лейкеран) по 10 мг 5 дней в неделю курсами с суммарной дозой 400-500 мг.

Эффективность монохимиотерапии невысока – 15-30% полных ремиссий у первичных больных, однако она нередко обеспечивает довольно длительное удовлетворительное самочувствие и сдерживание прогрессирования ЛХ у тех больных, которым проведение современной терапии невозможно (Е.А. Демина, 2005).

На протяжении почти полувека схема MOPP (мехлорэтамин, винкристин, натулан, преднизалон) и ее модификации, а также схема ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) и сочетание или чередование этих схем оставались основными программами первой линии для больных ЛГМ.

На V Международном симпозиуме по лимфоме Ходжкина в сентябре 2001 г. в Кельне программа ABVD стала признана методом выбора для первичных больных с благоприятным и промежуточным прогнозом.

Схемы 1-й линии полихимиотерапии при лимфоме Ходжкина

I. Наиболее предпочтительная схема: ABVD – в следующих режимах:

- Адриамицин (доксорубин) – 25 мг/м² в/в в 1-й день;
- Блеомицин – 10 мг/м² в/в в 1-й и 14-й день;
- Винбластин – 6 мг/м² в/в в 1-й и 14-й день;
- Дакарбазин (ДТИК, имидазол – карбоксамид, детисен) – 375 мг/м² в/в в 1-й и 14-й день.

Перерыв между циклами 2 недели.

II. Альтернативные схемы: MVPP, CVPP, COPP и др.

MVPP – Мустарген – по 6 мг/м² в/в в 1 и 8 дни.

Винбластин – 6 мг/м² в/в в 1-й и 8 дни.

Прокарбазин – по 100 мг/м² внутрь. С 1 по 14 день ежедневно.

Преднизолон – по 40 мг/м² внутрь, с 1 по 14 день ежедневно.

Перерыв между циклами – 3-4 недели.

CVPP – Циклофосфамид – по 650 мг/м² в/в в 1 и 8 дни.

Винбластин – по 6 мг/м² в/в в 1 и 8 дни.

Прокарбазин – по 100 мг/м² внутрь, с 1 по 14 день ежедневно.

Преднизолон – по 40 мг/м² внутрь с 1 по 14 день ежедневно.

Перерыв между циклами 2 недели.

COPP – Циклофосфамид – по 650 мг/м² в/в в 1 и 8 дни.

Винкристин – по 1,4 мг/м² в/в в 1 и 8 дни.

Прокарбазин – по 100 мг/м² внутрь, с 1 по 14 день ежедневно.

Преднизолон – по 40 мг/м², внутрь с 1 по 14 день ежедневно.

Перерыв между циклами 2 недели.

При проведении только одной полихимиотерапии у больных с любой стадией лимфомы Ходжкина лечение следует проводить до достижения полной ремиссии. Затем необходимо провести, как минимум, еще два консолидирующих (закрепляющих) цикла лечения по той же схеме. Полная ремиссия после 3 циклов полихимиотерапии у

больных с ранними (I-II) стадиями достигается не более чем в 50% случаев, а при распространенных стадиях заболевания у того же числа пациентов – только после 6 циклов. Поэтому необходимый минимум всей программы лечения составляет не менее 6 циклов, но может быть до 12 циклов.

При использовании только полихимиотерапии полная ремиссия достигается у 70-85% больных, а 10-летняя выживаемость составляет 60%. Однако у 40% больных возникают рецидивы. В отличие от лучевой терапии, где рецидивы чаще возникают в новых зонах, после полихимиотерапии рецидивы чаще отмечаются в исходных зонах поражения. Эти наблюдения послужили основанием для совмещения в одной программе полихимиотерапии и лучевого воздействия на опухоль. Такой подход не только улучшил общую выживаемость больных лимфомой Ходжкина, но позволило в 3-4 раза сократить число рецидивов (с 40% до 10-12%). В последние два десятилетия комплексное химиолучевое лечение стало методом выбора для абсолютного большинства больных ЛГМ. Основным принципом лечения стал тезис: “Объем лечения соответствует объему поражения” (Е.А.Демина, 2005).

При определении тактики и объема лечения больных ЛГМ, кроме стадии и симптомов интоксикации, учитывается целый ряд прогностических признаков, так называемых факторов риска. Последние в большей или меньшей степени определяют прогноз заболевания. Большинство клиник используют факторы риска, выделенные Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина. К ним относятся:

- Массивное поражение лимфатических узлов средостения (МТИ >0,33);
- Поражение 3-х или более областей лимфатических узлов;
- СОЭ > 30 мм/час при наличии симптомов интоксикации – Б и СОЭ > 50 мм/час при отсутствии симптомов интоксикации – А;
- Экстранодальное поражение в пределах, обозначаемых символом Е.

В зависимости от исходных факторов риска, стадии и наличия или отсутствия симптомов интоксикации выделяются три большие прогностические группы: больные с **благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом**. Необходимо особо подчеркнуть, что стадия и симптомы интоксикации по-прежнему остаются важными признаками для прогноза заболевания и выбора программы лечения. Однако они в настоящее время перестали быть единственно определяющими лечебную тактику.

Прогностические группы:

- 1) **благоприятная** – больные с I А и II А стадиями ЛГМ без факторов риска;
- 2) **промежуточная**:
 - а) больные с I А и I Б стадиями и факторами риска:
 - экстранодальное поражение в пределах стадии Е;
 - СОЭ > 30 мм/час при наличии симптомов интоксикации – Б;
 - СОЭ > 50 мм/час при отсутствии симптомов интоксикации – А.
 - б) больные со II А стадией и факторами риска:
 - экстранодальное поражение в пределах стадии Е;
 - СОЭ > 50 мм/час при отсутствии симптомов интоксикации – А;
 - поражение трех и более областей лимфатических коллекторов.
 - в) больные со II Б стадией и факторами риска:
 - СОЭ > 30 мм/час при наличии симптомов интоксикации – Б;
 - поражение трех и более областей лимфатических коллекторов.

3) неблагоприятная:

а) больные с I А, I Б, II А стадиями с массовым поражением лимфатических узлов средостения – МТИ \pm 0,33;

б) больные со II Б стадией и факторами риска:

- массивное поражение лимфатических узлов средостения – МТИ $>$ 0,33;
- экстранодальное поражение в пределах стадии E;
- все больные с III и IV стадиями.

Для включения больного в любую прогностическую группу достаточно наличия хотя бы одного из перечисленных факторов риска. В экономически развитых странах и наиболее благоприятных по медицинскому обслуживанию регионах мира почти две трети больных обращаются за медицинской помощью в начальных стадиях заболевания. Именно этот контингент больных формирует благоприятную и промежуточную прогностические группы.

Лечение больных благоприятной прогностической группы

Для лечения больных с I и II стадиями без факторов риска предпочтительней сокращенная программа лечения, которая включает 2-4 цикла полихимиотерапии по схеме ABVD, а затем – облучение только зон исходного поражения в СОД, не превышающей 36-40 Гр. При небольших исходных размерах лимфатических узлов и достижении полной ремиссии до лучевой терапии СОД облучение может быть снижено до 30-32 Гр. Лучевая терапия должна быть начата на 14 день после последнего введения химиопрепаратов, но не позже 21 дня. Проводится облучение зон исходного поражения в режиме: ежедневное облучение 5 дней в неделю, РОД 1,8-2,0 Гр. до СОД не более 36 Гр. На зоны исходно больших конгломератов периферических лимфатических узлов (диаметром более 6 см) СОД может быть доведена до 40 Гр. Длительность программы лечения при 4 циклах ABVD + лучевая терапия достигает 20 недель. Такая программа лечения позволяет получить 98% полных ремиссий. 6-летнее безрецидивное лечение составляет 94% и 6-летняя общая выживаемость достигает – 98-100% (Е.А. Демина, 2004).

За последние годы исследованиями Миланской, Манчестерской группы исследователей, РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН на основании крупных рандомизированных исследований доказано преимущество химиолучевого лечения перед одной радикальной лучевой терапией у больных с благоприятным прогнозом. Они рекомендуют применять 2-4 цикла полихимиотерапии по схемам ABVD, EBVP, VA REC-B и облучения зон исходного поражения расширенными полями (Mauch P. V. et. al., 1999, Е.А. Демина, 2002).

Лечение больных промежуточной прогностической группы

Эта группа больных лимфомой Ходжкина наиболее многочисленна, и принципиальное преимущество химиолучевого лечения для этой группы больных было доказано еще к началу 90-х годов. Однако в лечении этой группы больных остается ряд нерешенных проблем. Остается открытым вопрос об объеме и дозах лучевой терапии в рамках химиолучевого лечения, останется ли ABVD “золотым стандартом” полихимиотерапии для этой группы больных. Попытки различных исследовательских групп предложить альтернативные программы полихимиотерапии пока не увенчались успехом. До последнего времени оставался открытым вопрос об объеме лучевой

терапии – надо ли облучать только зоны исходного поражения или необходимо использовать широкопольное облучение по радикальной программе.

Французская кооперированная группа, проведя рандомизированное исследование (218 больных), не выявило существенного различия в 6-летнем безрецидивном течении при использовании лучевой терапии только на зоны исходного поражения в сравнении с методикой расширенных полей (87% против 93%) в рамках химиолучевого лечения (Zittoun R. et. al., 1985). Аналогичные данные были представлены группой GSHG на V Международном симпозиуме по лимфогранулематозу в сентябре 2001 г. в Кельне. Рандомизировано 1068 больных, лечение состояло из двух двойных циклов (чередующихся) CVPP/ABVD + облучение либо только зон исходного поражения, либо лучевая терапия расширенными полями. Частота полных ремиссий составляла 97 и 98% соответственно. При медиане наблюдения в 26 мес. выживаемость, свободная от неудач лечения, достигла 92 и 94%, общая – 97 и 97% соответственно (Ruffer J.U., Sieber M. et. al., 2001).

Как видно из этих исследований, для больных с лимфомой Ходжкина с промежуточной прогностической группой сокращение объема облучения до зон исходного поражения не снижает ни непосредственных, ни отдаленных результатов лечения.

Лечение больных неблагоприятной прогностической группы

С середины 1960-х годов XX в., когда впервые была предложена полихимиотерапия по схеме MOPP и до начала 1990-х годов существенных успехов в лечении этой группы больных достигнуто не было. При применении любых стандартных схем полихимиотерапии первой линии типа MOPP или ABVD частота ремиссий составляла 60-80%, а 5-7 летняя выживаемость не превышала 70%.

Предпринятые в 1980-х годах попытки интенсификации терапии путем простого соединения двух наиболее эффективных схем терапии первой линии MOPP и ABVD не повысили непосредственной эффективности и не улучшили отдаленные результаты лечения.

В середине 1990-х годов был предложен другой принцип интенсификации лечения больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом за счет сокращения интервалов между курсами полихимиотерапии, включение этопозида в схемы первой линии и последующего облучения зон массивного поражения и/или остаточных опухолевых масс в сниженных до 30-36 Гр. СОД. Внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов на основе клониостимулирующих факторов (G-CSF- филграстим, ленограстим) создало благоприятные возможности для такой интенсифицированной программы. В последние годы было предложено несколько новых программ, среди которых небольшое распространение получила программа BEACOPP в сочетании с лучевой терапией.

BEACOPP – базовый: циклофосфамид – 650 мг/м², в/в, в 1-й день доксорубицин – 25 мг/м² в/в в 1-й день; этопозид – 100 мг/м² в/в в – 1-3 дни ежедневно; прокарбазин – 100 мг/м², внутрь, в 1-7 дни, преднизалон 40 мг/м², внутрь, в 1-14 дни ежедневно, винкристин – 1,4 мг/м² в/в, в 8-й день; блеомицин– 10 мг/м², в/в в 8-й день. Цикл повторяется на 22 день, считая от первого дня цикла. После 8 циклов BEACOPP, в случае уменьшения опухолевой массы более чем на 50-70%, проводится лучевая терапия в дозе 30-36 Гр. на остаточные опухоли в лимфатических узлах и/или на зоны исходно больших опухолевых масс.

При отсутствии прокарбазина в схеме ВЕАСОРР возможно использование дакарбазина в дозе 375 мг/м² капельно в 1-й день лечения. Такая замена вполне допустима, т.к. после метилирования и ряда не ферментативных преобразований оба препарата превращаются в мегилддиазоний, который и является действующим агентом.

Частота полных регрессий на программах типа ВЕАСОРР превышает 90%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость достигает 80-85% при общей 5-летней выживаемости до 85-96%.

Международное, многократное рандомизированное исследование, проведенное Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина, выявило статистически значимое преимущество эффективности лечения в группе больных лимфомой Ходжкина, получивших лечение в программе ВЕАСОРР ± лучевую терапию по сравнению с больными, получившими лечение по схеме СОРР+АВВД с аналогичным объемом облучения: выживаемость свободная от неудач лечения, составила 72 и 81% соответственно ($P < 0,05$), общая выживаемость – 89 и 94%.

Аналогичные данные были получены и в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. Необходимо отметить хорошую переносимость терапии по схеме ВЕАСОРР, что позволило проводить лечение в амбулаторных условиях у 80% больных (Е.А. Демина, 2004).

Использование современных интенсивных программ терапии у больных лимфомой Ходжкина исключило необходимость применения поддерживающего лечения в любом виде.

В настоящее время по мнению большинства исследователей больным с лимфомой Ходжкина с неблагоприятными прогностическими факторами следует проводить интенсифицированную многокомпонентную полихимиотерапию. Пока наилучшей схемой является ВЕАСОРР.

Таким образом, основным методом лечения у первичных больных с лимфомой Ходжкина при любой распространенности опухолевого процесса является химиолучевое лечение. При адекватном подборе схемы полихимиотерапии в комбинации с лучевой терапией непосредственная эффективность превышает 80% при общей выживаемости, достигающей 90%.

Однако по-прежнему остаются нерешенные вопросы. Одним из наиболее актуальных является определение прогностических признаков для выделения группы больных с очень плохим прогнозом. В этом направлении объединенная группа исследователей из Хьюстона, клиника Мейо и клиник Милана предложили использовать для выделения группы больных с крайне неблагоприятным течением ряд новых биологических факторов. Ими выделено три наиболее весомых параметра: сывороточный IL-10, сывороточный СД-30 и уровень альбумина. Анализ выживаемости 307 больных с лимфомой Ходжкина показал, что при нормальных значениях всех трех показателей 10-летняя выживаемость до прогрессирования достигает 91%, а при изменении всех трех показателей – высоком уровне сывороточного IL-10 и СД-30 и низком уровне альбумина – лишь 44% ($P < 0,001$), выживаемость достигает 95 и 75% соответственно (Sarris A.H. et. al, 2001).

Общепринятые методы лечения лимфомы Ходжкина в зависимости от стадии и прогностических признаков

• Лечение I A и II A ст. с благоприятным прогнозом:

I A ст. – 2 цикла ПХТ по схемам АВВД или CVPP (СОРР) + лучевая терапия на зону поражения до 36 Гр. + 2 цикла АВВД или CVPP (СОРР).

II A ст. – 2 цикла ПХТ по схемам ABVD или CVPP (COPP) + лучевая терапия на зоны поражения 36 Гр. и возможного метастазирования на этаже 30 Гр. + 2 цикла ПХТ по схемам ABVD или CVPP (COPP).

• **Лечение I A и II A ст. с промежуточным прогнозом:**

I A ст. – 3 цикла ПХТ по схемам ABVD или CVPP + лучевая терапия на зону поражения 36 Гр. + 3 цикла ПХТ по схемам ABVD или CVPP.

II A ст. – 3 цикла ПХТ по схемам ABVD или CVPP + лучевая терапия на зоны поражения 36 Гр. и возможного метастазирования на этаже 30 Гр. + 3 цикла ПХТ по схемам ABVD или CVPP.

• **Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина с промежуточным прогнозом II B-IV ст.** Проведение 6 циклов ПХТ по схемам ABVD или COPP + лучевая терапия: – при II B ст.: на очаги поражения 36 Гр., профилактически на очаги возможного метастазирования на этаже 30 Гр. Профилактическое облучение селезенки до 30 Гр.; – для III A ст.: на очаги поражения до 36 Гр., профилактически на очаги возможного метастазирования на этаже до 30 Гр.; – для III B, IV A и IV B ст.: а очаги поражения до 30 Гр.

• **Лечение распространенных форм лимфомы Ходжкина с неблагоприятным прогнозом II B – IV ст.** Проведение от 8 до 10 циклов ПХТ по схемам BEACOPP или VELP-DCNOP + лучевая терапия: – для II B стадии: на очаги поражения до 36 Гр., профилактически на очаги возможного метастазирования на этаже до 30 Гр. Профилактическое облучение селезенки до 30 Гр.; – для III A стадии: на очаги поражения до 36 Гр., профилактически на очаги возможного метастазирования на этаже до 30 Гр.; – для III B, IV A и IV B стадии: на очаги поражения до 30 Гр.

Особенности дистанционной гамматерапии при стадии болезни E:

1. Если экстранодальное поражение подвергалось полной резорбции (ПР) за 2 курса ПХТ, то после проведения полного объема ПХТ от проведения лучевой терапии на очаг поражения E целесообразно воздержаться.

2. Если после двух курсов ПХТ нет полной резорбции экстранодального очага, но до окончания 6 курсов он подвергся резорбции, то лучевая терапия проводится в профилактических дозах – 30 Гр.

3. Если после окончания лекарственного лечения сохраняется остаточная опухоль, то лучевая терапия проводится в лечебных дозах – 36 Гр.

Лечение рецидивов лимфомы Ходжкина

При использовании современных программ лечения рецидивы возникают у 10-15% больных в зависимости от исходной стадии заболевания и прогностических факторов. Из общего числа рецидивов половина возникает в 1-й год после окончания (ранние рецидивы), остальные рецидивы возникают позже. Легче лечению поддаются рецидивы, возникшие после радикальной лучевой терапии, и поздние рецидивы, возникшие после многолетних ремиссий.

К группе с ранними рецидивами в основном относятся больные с первично-резистентным течением лимфомы Ходжкина (больные, не достигшие полной ремиссии по 1 программе лечения). Лечение таких больных наименее эффективно.

При лечении поздних рецидивов, развившихся после нескольких лет полной ремиссий, используются те же принципы диагностики и терапии, что и у первичных больных, включая повторную биопсию. Выбор программы лечения зависит от стадии ре-

цидива и прогностических факторов, определяемых теми же диагностическими методами, что и при первичном обследовании.

Для лечения больных с ранними и поздними рецидивами применяют схемы полихимиотерапии второй линии (В-CAV, CEP, CEVD, ABDIC), что позволяет увеличить частоту полных ремиссий у больных с ранними рецидивами лимфомы Ходжкина с 11 до 25-50%, однако 3-летнее безрецидивное течение не превышает 10-30%, тогда как частота повторных полных ремиссии в группе больных с поздними рецидивами достигает 75%, а 10-летнее безрецидивное течение – 45%. (Е.А. Демина, 2004).

Основные режимы 2-ой линии лекарственной терапии при рецидивах лимфомы Ходжкина (по Е.А. Деминой, 2004)

1. *В-CAV* – Блеомицин – по 5 мг/м², в/в, в 1, 28, 35 дни.
Ламустин – 100 мг/м², внутрь натошак, в 1-й день.
Доксорубин – 60 мг/м², в/в, в 1-й день.
Винбластин – 6 мг/м², в/в, в 1-й день.
Цикл возобновляется на 42 день.
2. *CEP* – Ламустин – 80 мг/м², внутрь натошак, в 1-й день.
Этопозид – по 100 мг/м², в/в, капельно с 1 по 5 день ежедневно.
Преднимустин – по 60 мг/м² внутрь, с 1 по 5 день ежедневно.
Цикл возобновляется на 28 день.
3. *ABDIC* – Доксорубин – 45 мг/м², в/в, в 1-й день.
Леомицин – по 5 мг/м², в/в, с 1 по 5 день ежедневно.
Дакарбазин – по 200 мг/м², внутрь, с 1 по 5 день ежедневно.
Преднизалон – по 40 мг/м² внутрь, с 1 по 5 день ежедневно.
Ломустин – по 50 мг/м², внутрь натошак, в 1-й день.
Цикл возобновляется на 28 день.

Следует подчеркнуть, что за последние 30 лет предложено немало схем 2-й линии, однако по свидетельству большинства исследователей, эффективность их остается на прежнем уровне.

Высокодозная химиотерапия (ВДХ)

Результаты лечения первично-резистентных больных лимфомой Ходжкина, а также больных с ранними и повторными рецидивами при использовании стандартных схем 1-ой и 2-ой линии сегодня признаются неудовлетворительными. Новый подход к лечению рецидивов этого заболевания и преодолению первичной резистентности стал возможен в связи с разработкой методики высокодозной химиотерапии с последующей пересадкой аутологичных клеток предшественников кроветворения или костного мозга. Основными показаниями для этого вида лечения являются первичный ранний и вторичный рецидивы.

Однако в последнее время подвергается сомнению целесообразность применения данного метода лечения у первично-резистентных больных и больных в 3-м и последующих рецидивах. Это связано с неудовлетворительными результатами ВДХ в этих группах больных.

Методика высокодозной химиотерапии состоит из 2-х этапов. На первом этапе производится индукционная цикловая полихимиотерапия по одной из схем 2-ой линии,

наиболее часто используется схема Деха-ВЕАМ. В последние годы для этой цели предложены схемы ДНАР АШАР и др.

4. *Деха ВЕАМ* – Дексаметазон – 8 мг 3 раза в день внутрь с 1 по 10-й день.

Кармустин (BCNU) – 60 мг/м², в/в, капельно во 2 день ежедневно.

Мелфалан – 20 мг/м², в/в, капельно в 3-й день.

Этопозид – 200 мг/м² в/в, с 4 по 7 день ежедневно каждые 12 часов.

Цитарабин – 100 мг/м² внутривенно капельно с 1-го по 7-й день, ежедневно в каждые 12 часов.

Клониостимулирующие факторы – с 8 по 18 день ежедневно.

После 2 циклов проводится высокодозный этап.

ДНАР – Дексаметазон – 40 мг/м² в/в капельно с 1-го по 5-й день.

Цитарабин – 2000 мг/м² в/в капельно 2 раза в сутки во 2-й день.

Цисплатин – 100 мг/м² в/в 24-часовой непрерывной инфузией в 1-й день.

Цикл возобновляется на 28 день. После 2 циклов проводится высокодозный этап.

Второй этап – высокодозная химиотерапия проводится после 1-2 индуцированных циклов полихимиотерапии, при достижении частичной или полной регрессии опухоли. При этом происходит мобилизация клеток –предшественников кроветворения клониостимулирующими факторами. Затем осуществляется сбор клеток предшественников кроветворения из периферической крови и /или эксфузия костного мозга. После этого проводится высокодозная химиотерапия. Наиболее распространенными режимами ВХТ являются схемы ВЕАМ и СВВ.

ВЕАМ – Кармустин – 300 мг/м² в 1-й день.

Этопозид – 100-200 мг/м² со 2-го по 5-й день.

Цитарабин – 200-400 мг/м² со 2-го по 5-й день.

Мелфалан – 140 мг/м² в 6-й день.

Возвращение клеток – предшественниц кроветворения периферической крови и/или аутомиелотрансплантация производится на 7-й день.

СВВ – Циклофосфамид – 1,5 мг/м² с 1-го по 4-й день;

Этопозид – 100-150 мг/м² каждые 12 часов введений с 1-го по 3-й день.

BCNU (кармустин) – 300 мг/м² в 1-й день.

Возвращение клеток-предшественниц кроветворения периферической крови и и/или аутомиелотрансплантация производится на 5-й день.

Высокодозная химиотерапия должна проводиться только в специализированных клиниках.

Эти программы позволили увеличить число полных ремиссий до 60-80%, 3-летнюю безрецидивную выживаемость – до 40-60%, однако различия в 5-летней общей выживаемости менее значимы.

28.4 Неходжкинские лимфомы (НХЛ)

Неходжкинские лимфомы – это гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, отличающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, иммунологическому типу, клиническим проявлениям, ответу на лечение и прогнозу. Основными разновидностями являются лимфосаркома и ретикулосаркома. Опухолевый рост начинается с одного лимфатического узла и распространяется путем лимфогенного и/или гематогенного метастазирования.

Заболеваемость НХЛ имеет неизменную тенденцию к росту в течение последних лет; она выше в развитых странах мира, где за 1980-2000 годы увеличилась более чем на 50% и превышает по темпу роста лимфогранулематоз. НХЛ встречаются повсеместно, однако имеют неодинаковый уровень заболеваемости в разных регионах земного шара. По данным ВОЗ в 2000 г. заболеваемость населения различных стран мира составила 10,1‰₀₀₀₀ (мировой стандарт). Высокий уровень ее на 100000 населения зарегистрирован в США (27,0), Канаде (25,3), Австралии (25,2), Новой Зеландии и Финляндии (25,1), Израиле (25,0), низкий – в Мали (3,1), Китае (4,4), Египте (5,2), Индонезии (5,9). В странах СНГ в том же году: в России (5,9), Армении (2,7), Кыргызстане (1,9), Азербайджане (1,8), а по Казахстану нет сведений. НХЛ болеют люди всех возрастов, с раннего детства до глубокой старости, но чаще в возрасте старше 60 лет. Они чаще выявляются у мужчин по сравнению с женщинами.

Этиология НХЛ окончательно не установлена. Исследователями высказывается мнение о том, что увеличивают риск развития НХЛ следующие факторы:

- инфекции, вызванные вирусами Эпштейн-Барр, иммунодефицита, человеческого Т-клеточный лимфоцитарный вирус типа 1;
- первичный и вторичный (ятрогенный) иммунодефицит, аутоиммунные заболевания;
- ионизирующая радиация увеличивает возникновение как лейкоза, рака щитовидной железы, так и неходжкинских лимфом. У больных, получивших лучевую терапию по поводу злокачественной опухоли, позднее чаще возникают НХЛ. Этот риск еще более повышается при применении противоопухолевой химиотерапии и облучение, вызывая вторичный (ятрогенный) иммунодефицит;
- врожденный первичный иммунодефицит, который предрасполагает не только к инфекциям, но к повышению риска развития НХЛ у детей и юношей;
- приобретенный иммунодефицит, вызванный применением различных препаратов у больных по поводу пересадки органов;
- бензол, гербициды и инсектициды ассоциируются с повышенным риском возникновения НХЛ;
- бактерия *Helicobacter pylori*, вызывающая язву желудка, нередко может привести к возникновению НХЛ той же локализации;

Устранение (по возможности) известных факторов риска может в определенной степени содействовать профилактике этого заболевания.

Имунофенотипические особенности различных морфологических вариантов НХЛ

Целью иммунофенотипирования является определение В- и Т-клеточного происхождения опухоли, уровня нарушения клеточной дифференцировки и родства опухолевой клетки определенной анатомической зоны нормального лимфатического узла. Имунофенотипические особенности различных вариантов НХЛ, зависящие от уровня нарушения дифференцировки лимфоидной клетки, имеют ведущее значение, так как являются высокоинформативным компонентом диагностики и определения прогноза НХЛ.

Наиболее часто (> 90%) НХЛ имеет В-клеточное происхождение, экспрессируя пан-В-клеточные антигены: СД19, СД20, СД22, обычно в сочетании с HLA/DR и молекулами поверхностных иммуноглобулинов. Наличие других В-клеточных антигенов (СД5, СД10, СД38, СД23 и др.) позволяет с наибольшей достоверностью установить

В-клеточный вариант НХЛ, что лежит в основе выбора адекватной лечебной тактики. Для Т-клеточных опухолей характерно наличие СД4, СД7, СД8.

В настоящее время для трактовки варианта НХЛ используется классификация ВОЗ 2001 г., основанная на REAL – классификации 1994 г.

Классификация ВОЗ 2001 года

В-клеточные опухоли	Т-клеточные и ЕК-клеточные опухоли
I. Опухоль из В-клеток предшественников – В-лимфобластный лейкоз/лимфома из В-клеток предшественников	I. Опухоль из Т-клеток-предшественников – Т-лимфобластная (ый) лимфома/лейкоз из клеток предшественников (ОЛЛ из Т-клеток предшественников)
II. Зрелые (периферические) В-клеточные опухоли	II. Зрелые (периферические) Т-клеточные опухоли
В-клеточный (ая) хронический лимфоцитарный /пролимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
Лимфоплазмочитарная лимфома	Т-клеточный лейкоз из лимфоцитов с гранулемами
Лимфома маргинальной зоны селезенки (+ ворсинчатые клетки)	Агрессивный лейкоз из ЕК – клеток
Волосатоклеточный лейкоз	Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLVI +)
Плазмацитома/плазмноклеточная миелома	Экстранодальная ЕК/ Т-клеточная лимфома (носовой)
Лимфома фолликулярная	Тонкокишечная Т-клеточная лимфома с энтеропатией
Лимфома из клеток маргинальной зоны	Гамма-дельта Т-клеточная лимфома с поражением печени и селезенки
Лимфома зоны мантии	Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	Грибовидный микоз (синдром Сезари)
Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/ноль-клеточная, первичный кожный тип
Лимфома Беркитта	Периферическая Т-клеточная лимфома без дополнительных характеристик, неопределенного типа
Первичная лимфома серозных оболочек	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома

Как бы сложно не было, но установление варианта НХЛ на основании морфологической характеристики не только насущная необходимость, а настоятельное требование.

По степени злокачественности, согласно классификации ВОЗ (2001) лимфомы разделены на индолентные (медленно протекающие) и в разной степени агрессивные, близкие по характеру и понятиям прежним лимфомам низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности; морфологически индолентные – преимущественно зрелоклеточные, мелкоклеточные, а агрессивные – бластноклеточные.

Следует подчеркнуть, что сроки жизни не леченных больных с индолентными вариантами исчисляются годами (медиана – 7-10 лет), а агрессивными – месяцами и

даже неделями (медиана – 1,5-2 года). К высокоагрессивным вариантам относятся: Т- и В-клеточные лимфобластные лимфомы из клеток – предшественников: В-клеточные (лимфома зоны мантии, Беркитта), Т-клеточные (Т-клеточная лимфома взрослых), периферические Т-клеточные лимфомы и тонкокишечная Т-клеточная лимфома.

Для определения **прогноза** у больных НХЛ был разработан специальный международный прогностический индекс – МПИ. Выделено 5 независимых прогностических факторов:

- 1) возраст (< 60 лет против > 60 лет);
- 2) стадия (I-II против III-IV);
- 3) общее состояние больного (0-1 балл против 2-4 баллов по шкале ECOG);
- 4) число зон экстранодального поражения (< 1 против > 1);
- 5) повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови (< 1х норма против > 1х норма).

По числу этих показателей составлены группы низкой (0-1 фактор), промежуточной /низкой (2 фактора), промежуточной/высокой (3 фактора) и высокой (4-5 факторов) степени риска раннего метастазирования.

По совокупности прогностических признаков согласно интернациональной модели, для каждого конкретного больного можно предсказать не только продолжительность жизни, но также результат лечения (частоту полных ремиссий), риск развития рецидивов, длительность ремиссий. Кроме обозначенных в МПИ пяти признаков, важное прогностическое значение имеют морфо-иммунологический вариант лимфомы, число зон опухолевого поражения, симптомы интоксикации (В-симптомы), большие размеры отдельных опухолевых образований, поражение средостения и костного мозга, предшествующее лечение и его результаты.

Клиническая картина и диагностика НХЛ

НХЛ начинаются с появления одиночного опухолевого узла и распространяются путем лимфо- и гематогенного метастазирования. Первичный опухолевой очаг может локализоваться в лимфатических узлах (нодальное поражение) или в других органах и тканях (экстранодальное поражение). Клинические проявления обусловлены расположением опухолевых очагов. Отмечается отчетливая разница в частоте поражения разных органов и тканей: так, поражение медиастинальных лимфоузлов возникает реже, чем при лимфогранулематозе, составляя 15-25%, паренхиматозные легочные поражения – 3-6%, вовлечение в процесс селезенки составляет 30-40%, печени – 15-50%, костей – 5-15%, ЖКТ – 10-24%, костного мозга – 30-40% (И.В.Поддубная, 2004).

Наиболее часто первыми признаками болезни бывает поражение лимфатических узлов. При этом лимфатические узлы с самого начала плотны, безболезненны, не спаяны с кожей и подлежащими тканями. Позднее они образуют конгломераты, нередко больших размеров.

При поражении лимфоузлов шеи и средостения могут развиваться явления сдавления пищевода и трахеи, вызывающие дискомфорт при глотании пищи и кашель. Сдавление крупных сосудов грудной полости обуславливает застой в системе верхней полой вены, проявляющееся цианозом и отечностью верхней половины тела и лица с нарушением дыхания и тахикардией.

Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства, достигая значительных размеров, могут обусловить развитие кишечной непроходимости, зас-

той в портальной системе и нарушение лимфооттока из нижней половины тела (как следствие – развитие асцита, отека нижних конечностей, половых органов), появление механической желтухи, нарушение мочеотделения.

При НХЛ носоглотки опухоль быстро растет, может прорасти решетчатый лабиринт, гайморовую пазуху, орбиту, вызывая экзофтальм. Основными клиническими симптомами является затруднение носового дыхания и снижение слуха. Глоточные миндалины могут резко увеличиваться в размерах, затрудняя глотание пищи.

Неходжкинскими лимфомами могут поражаться кожа, ЖКТ, молочная железа, центральная нервная система (ЦНС). Особая клиническая картина развивается при поражении ЦНС, клиническая картина зависит от локализации опухоли, которая проявляется неврологическими симптомами. При вовлечении оболочек мозга НХЛ дают клиническую картину, напоминающую менингит (резкая головная боль, тошнота, рвота, положительные менингеальные симптомы).

При лимфоме кожи появляется подкожное уплотнение, красновато-багрового цвета. Клиника лимфомы молочной железы и желудка почти ничем не отличается от рака этих органов.

Кроме местных симптомов могут отмечаться и общие симптомы в виде необъяснимого похудения, повышения температуры, сильного пота, особенно по ночам и выраженного зуда кожи, как при болезни Ходжкина. Симптомы интоксикации при НХЛ выражены несколько реже, чем при ЛГМ.

Перечисленные симптомы указывают на наличие распространенного опухолевого процесса и ухудшают прогноз заболевания.

Следует иметь в виду, что увеличение лимфатических узлов может быть связано также с инфекцией. В связи с этим назначаются антибиотики. Если в течение нескольких недель не отмечается уменьшение размеров лимфатических узлов, следует провести следующие обследования:

- 1) Биопсия (взятие кусочка опухоли для исследования) является решающим методом диагностики лимфом. При этом биопсию могут выполнять как иглой, так и с помощью небольшой операции.
- 2) Пункция и биопсия костного мозга необходимы для выяснения наличия в нем опухолевых клеток.
- 3) Спинномозговая пункция дает возможность обнаружить опухолевые клетки в спинномозговой жидкости.
- 4) Иммунологические, цитологические, цитогенетические, молекулярно-генетические исследования клеточного субстрата с целью уточнения типа лимфомы, что важно для определения выбора метода лечения и определения прогноза.
- 5) Рентгенография грудной клетки в двух проекциях, которая дает возможность выявить увеличенные лимфатические узлы в средостении и вилочковую железу, а также жидкость в плевральных полостях.
- 6) Компьютерная томография, которая особенно целесообразна при подозрении на лимфому области головы и шеи, грудной клетки, живота и области таза, так как позволяет детально изучить опухоль и окружающие органы и ткани.
- 7) Магнитно-резонансная томография, которая помогает выявить лимфому головного и спинного мозга.
- 8) Сканирование с галлием-67 позволяет обнаружить поражение лимфатических узлов, внутренних органов и костей.

9) Сканирование костной системы с помощью технеция-99 выявляет костные поражения, вызванные лимфомой.

10) Ультразвуковое исследование дает возможность детально изучить лимфатические узлы, печень, селезенку и почки.

11) Трепанобиопсия костного мозга, по показаниям – пункция печени.

Кроме того, исследованию должны быть подвергнуты органы, со стороны которых больной испытывает дискомфорт. Специфических диагностических лабораторных тестов при НХЛ нет. Повышение уровня лактатдегидрагеназы в сыворотке крови отражает биологическую активность опухолевого процесса и используется в динамическом наблюдении.

Определение стадии (степени распространения) неходжкинских лимфом

Детальное обследование, включающие морфологические и иммунологические подтверждения диагноза, проводится для определения распространенности опухолевого процесса в соответствии с Ann-Arbor классификацией 1971 г. Классификация по стадиям распространения, симптомам интоксикации полностью соответствует с лимфогранулематозом.

Для прогнозирования скорости роста опухоли и эффективности лечения применяется международный прогностический индекс (МПИ), указанный выше.

К благоприятным прогностическим факторам относятся: возраст менее 60 лет, стадии I-II, отсутствие поражения органов, хорошее общее состояние, нормальные уровни ЛДГ.

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: возраст больного выше 60 лет, стадии III-IV, поражение лимфатических узлов и органов, неудовлетворительное общее состояние и повышение уровня ЛДГ.

Лечение неходжкинских лимфом

Для лечения НХЛ применяются все виды противоопухолевой терапии.

Хирургическое лечение считалось показанным только при одиночных опухолях желудочно-кишечного тракта. Если I стадия была установлена правильно, после радикальной операции почти 60% больных живут без рецидивов 5 лет и более.

В настоящее время положение пересматривается. С целью улучшения качества жизни показанием к началу терапии с хирургическим вмешательством при I стадии НХЛ пищеварительной трубки является только наличие осложнений, угрожающих жизни (кровотечение, кишечная непроходимость, перфорация). Во II стадии и у больных с неблагоприятными прогностическими признаками в I стадии хирургическое лечение обязательно должно быть дополнено химиотерапией; ее проводят до хирургического лечения в качестве неадьювантной терапии и после – для консолидации ремиссии. Проводят 2-3 цикла СНОР при опухолях высокой степени злокачественности и СОР – при промежуточной и низкой.

Обозначения входящих в схемы препаратов, их дозы и режимы введения следующие:
СОР – Циклофосфамид – 400 мг/м² в/в в 1-5 дни.

Винкристин – 1,4 мг/м² в/в в 1-й день.

Преднизалон – 60 мг/м² в 1-5 дни внутрь.

Интервал между циклами 21-28 дней.

СНОР – Циклофосфамид – 750 мг/м² в/в в 1 день.

Винкристин – 1,4 мг/м² в/в в 1-й день.

Доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день.

Этопозид – 100 мг/м² в 3-5 день.

Преднизалон – 60 мг/м² в 1-5 дни внутрь.

Интервал между циклами 21 день.

При больших изъязвленных и кровоточащих опухолях существенную помощь больному может оказать паллиативная операция с последующей химиотерапией (не менее 6 лечебных циклов).

Попытки радикального удаления лимфом периферических лимфоузлов, средостения, кожи, миндалин и других органов и тканей нецелесообразны, т.к. они без операции могут быть успешно излечены при использовании лучевой и /или химиотерапии.

Лучевая терапия является высоко эффективным методом лечения НХЛ. Местные рецидивы в зоне облучения редки. Тем не менее, лучевая терапия при НХЛ в виде самостоятельного метода лечения применяется редко. Связано это с тем, что подавляющее большинство больных поступает на лечение в генерализованных III-IV стадиях. Кроме того, даже если лучевая терапия начата в I и тем более II стадии, то при свойственной лимфомам быстрой диссеминации у многих больных уже в процессе облучения или вскоре после его окончания появляются новые опухолевые очаги. Помимо этого, никогда нельзя исключить наличия скрытых очагов поражения. Облучение всего тела приводит к обширному лимфостазу и усилению токсичности без улучшения результатов по сравнению с химиотерапией. Поэтому лучевая терапия применяется в основном в комбинации с химиотерапией. Лишь в отдельных случаях, при невозможности или бесперспективности проведения химиотерапии, лучевая терапия может быть использована в качестве паллиативного облучения отдельных опухолевых образований с целью контроля клинических симптомов, преимущественно при лимфомах низкой степени злокачественности.

Комплексное химиолучевое лечение следует начинать с химиотерапии, которая в I-II стадиях приводит к полным ремиссиям не менее чем у 70-80% больных. Несмотря на это, лучевая терапия обязательно включается в комплекс лечебных мероприятий, она дает более стойкие местные лечебные результаты, а в дополнение к химиотерапии – более длительные ремиссии. Проводится химиолучевое лечение по следующей методике (“сэндвич”): 2-3 цикла химиотерапии + лучевая терапия + 2-3 цикла химиотерапии, проводимые последовательно. Облучение в СОД 32-36 Гр. подлежат только исходные зоны поражения или зоны бывшего поражения (при высокой эффективности этапа химиотерапии). Профилактическое облучение всех групп лимфоузлов нецелесообразно, так как рецидивы с равной частотой возникают как в лимфоузлах, так и за их пределами. Комплексное лечение может применяться повторно при поздних локальных рецидивах, соответствующих I-II стадии.

Больным лимфомой низкой степени злокачественности в I стадии до и после лучевой терапии можно ограничиться 2-мя циклами полихимиотерапии с последующей лучевой терапией без дополнительной химиотерапии после облучения, если оно было начато в полной ремиссии. Больным лимфомами высокой степени злокачественности даже в I стадии до начала лучевой терапии и после нее требуется провести по 3 цикла полихимиотерапии. Во II стадии всем больным вне зависимости от степени злокачественности лимфом следует проводить все 6 циклов полихимиотерапии: 3 до и

3 после лучевой терапии. В качестве полихимиотерапии у больных зрелоклеточными индолентными лимфомами может быть использовано сочетание СОР. Больным с агрессивными опухолями в комплекс химиопрепаратов должны быть включены антрациклины. Наиболее удобным и эффективным является сочетание СНОР.

В случаях, когда опухоль при биопсии удалена полностью, дополнительную химиотерапию после облучения можно не проводить, т.к. оставшиеся циклы полихимиотерапии и лучевая терапия в этих условиях являются консолидирующими.

Гормонотерапия кортикостероидами в качестве самостоятельного противоопухолевого лечения применяется крайне редко, преимущественно при лимфомах низкой степени злокачественности в виде паллиативного воздействия. Используются кортикостероидные гормоны – преднизалон и его аналоги. Они оказывают быстрое противоопухолевое действие в 20-80% случаев без отрицательного влияния на нормальный гемопоэз.

Следует соблюдать биоэквивалентные дозы при замене кортикостероидов: дексаметазон: метилпреднизалон = 1:5, дексаметазон: преднизалон = 1:6, метилпреднизалон: преднизалон = 1:1,25. Использование глюкокортикоидов является компонентом комбинированного лекарственного лечения.

Химиотерапия является универсальным основным методом лечения, применяется при всех гистологических вариантах, стадиях и локализациях НХЛ. Опухолевые узлы лимфом обнаруживают чувствительность практически ко всем имеющимся противоопухолевым препаратам.

Общая эффективность монохимиотерапии каждым препаратом колеблется в широких пределах, но не превышает 60-70%, при этом частота полных ремиссий составляет всего 10-20%. При использовании же полихимиотерапии ремиссию можно получить чаще, чем после любого из препаратов в отдельности, у 85-95% больных, из них у 40-60% – полную.

По особым показаниям в стандартных схемах полихимиотерапии одни препараты могут быть заменены на другие, близкие или равноценные по эффективности.

Для определения чувствительности лимфомы к химиопрепаратам следует применять большие ударные дозы препаратов, что позволяет получить максимально выраженный лечебный эффект и тем самым сразу определить чувствительность опухоли к препарату. Если после одной дозы никакого влияния на опухоль не было отмечено, дальнейшее лечение одним этим препаратом следует считать бесперспективным.

Полихимиотерапия чаще проводится в виде коротких (1-2 недели) циклов с интервалами в 2-4 недели. Лечение продолжается до полной ремиссии или до тех пор, пока противоопухолевое действие от цикла к циклу нарастает. Проводимое лечение не отменяют и не переводят больного на другие методы полихимиотерапии сразу после первого цикла, если он оказался безрезультативным. Для определения чувствительности опухолевой ткани к каждому конкретному виду полихимиотерапии необходимо провести не менее двух циклов лечения. Если же и два цикла не привели к положительному результату, метод лечения заменяют на другой. Когда опухолевые узлы быстро уменьшаются, а за время перерывов между циклами вновь увеличиваются, можно говорить о резистентности опухоли, и метод лечения также должен быть изменен. После получения полной ремиссии проводят *2-3 цикла полихимиотерапии для консолидации ремиссии*, после чего лечение прекращают. При наступлении только частичной ремиссии лечение продолжают до полной ремиссии или до развития признаков токсичности. Если на протяжении 3-4 циклов лечения уменьшившиеся опухо-

левые узлы сохраняют свои размеры неизменными, лечение на время прерывают, производят повторное морфологическое исследование опухоли, т.к. в ряде случаев опухолевая ткань может оказаться замещенной фиброзной. С целью продления сроков ремиссий, лечение рецидивов и преодоления резистентности опухолей к лечению проводится химиотерапия под защитой аутотрансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови.

Принцип составления плана лечения

Основными принципами составления плана лечения являются степень злокачественности лимфом и стадия опухолевого поражения. Прогностические степени риска определяют интенсивность лечения.

Принципы лечения агрессивных лимфоидных опухолей по сравнению с длительно протекающими индолентными различны. Продолжительность жизни больных агрессивными типами лимфом находится в прямой зависимости от результатов лечения, степени выраженности ремиссий. Эти больные все и всегда с самого начала нуждаются в активном лечении с целью получения максимального лечебного эффекта – полных ремиссий. Для больных зрелоклеточными лимфомами зависимость сроков жизни от результатов лечения менее заметна. Это обстоятельство послужило основанием для предложения вообще до появления выраженной клинической симптоматики воздержаться от лечения и в дальнейшем без особой необходимости не интенсифицировать проводимую терапию для непрямого достижения полной ремиссии. Тем не менее, если рассчитывать на выздоровление и хорошее качество жизни, надо стремиться получить полную ремиссию при любом варианте лимфом.

При I-II стадиях при всех типах лимфом методом лечения является химиолучевая терапия, III-IV стадиях – химиотерапия. Общая стратегия лекарственного лечения и выбор химиопрепаратов в основном зависит от степени злокачественности неходжкинских лимфом.

Опухоли агрессивные и высокоагрессивные (крупноклеточные, бластные) обычно быстро растут и бурно прогрессируют, поэтому для них с самого начала (индукция I ремиссии) требуется интенсивное, быстродействующее лечение – полихимиотерапия. Лишь в крайних случаях, при невозможности ее применения используют отдельные препараты в высоких разовых дозах. Наиболее подходящим для этого оказался циклофосфамид, который применяется в дозе 400-450 мг\кг, что при массе тела больного 65-70 кг составляет 2,5-3,0 г на одно введение, удовлетворительно переносится и оказывает быстрое (в течение 3-4 дней) положительное влияние на опухоль. Умеренная миелодепрессия (лейкопения II-III степени) развивается к 7-10-му дню интервала, бывает кратковременной, не требует использования клониостимулирующих (КСФ) факторов и позволяет повторить введение препарата в этой же дозе через 14 дней.

В качестве полихимиотерапии первой линии наилучшим пока остается сочетание СНОР (циклофосфан + доксорубин + винкристин) + преднизолон. Лечение по схеме СНОР легко и просто осуществимо как в стационарах, так и в амбулаторных условиях (все препараты, кроме преднизолона, вводятся в первый день один раз в 2-3 недели), обладает умеренной токсичностью и высокой эффективностью: 80% ремиссий, из них до 50-60% – полных. Сокращение интервала между циклами отчетливо повышает эффективность: документированы преимущества схемы СНОР – 14 над СНОР-21, т.е. когда интервал сокращен с 21 дня до 14 дней. Добавление этопозида (схема СНОЕР)

обуславливает достоверное увеличение частоты полных ремиссий (почти на 10% по сравнению с СНОР-21) и 5-летней выживаемости (на 12% по сравнению с СНОР-21). Следует отметить, что больным старше 60 лет при неблагоприятном прогнозе показано использование схемы СНОР-14, а схема СНОЕР оказывается высокотоксичной.

Внедрение в практику моноклональных антител – ритуксимаб (Мабтера), позволило существенно улучшить результаты лечения первичных больных агрессивными лимфомами за счет сочетания их со схемой СНОР – режим – R-СНОР: в первый день – Мабтера – 375 мг/м² в виде длительной инфузии, 2-6 дни цикла – стандартная схема СНОР. Следует помнить, что применение Мабтеры должно осуществляться у больных В-клеточными лимфомами, с содержанием СД-20 – антигена. Для больных с диабетом и высоким кровяным давлением можно подобрать схемы полихимиотерапии без кортикостероидных гормонов – MEV, VAMA и др. У больных с сердечной недостаточностью из комплексов химиопрепаратов иногда приходится исключать антрациклины и назначать СОРР, МОРР, РОМР и др. В настоящее время признаны преимущества применения химиолучевого лечения, где завершающим этапом после полихимиотерапии должен быть лучевой компонент.

Лечение рецидивов агрессивных лимфом является далеко не безнадежной задачей. После 1-го рецидива у 60-80% больных в I-II стадиях и у 40-60% в III-IV стадиях можно снова получить ремиссии на длительное время. Для этого необходимо предусмотреть возможность проведения других методов лечения, ранее не применявшихся. Обычно применяют схемы полихимиотерапии второй линии с использованием препаратов пока редко применяемых на первых этапах лечения: ламустин, кармустин, цитрабин, цисплатин, фосфамид и др. Часто применяют схемы ВАЕМ, СЕМР, ВАСОД-Е, ДНАР, Деха-ВЕАМ.

Одним из новых средств терапии НХЛ являются пуриновые аналоги, такие, как флюдарабин фосфат или флюдара, который вызывает нарушение синтеза ДНК и РНК в опухолевой клетке, фрагментацию ДНК, а также увеличивает гибель опухолевых клеток путем апоптоза.

Флюдарабин применяется как монотерапия у больных со злокачественной лимфомой, получивших ранее химиолучевое лечение (терапия второй линии) при низкой степени злокачественности. Наибольшую эффективность препарат проявляет при фолликулярных лимфомах, в то время как при лимфоме из малых лимфоцитов его эффективность низкая. Флюдару назначают в дозе 25 мг/м² внутривенно в виде 30 минутной инфузии в 1-5-й день каждые 4 недели, максимальное количество курсов терапии составляет 6. При рецидивах в результате применения флюдара полная ремиссия достигается до 30-35% даже у многократно леченных больных. Наиболее эффективным методом лечения рецидивов является применение флюдара в сочетании с митоксантроном и дексаметазоном при следующей схеме:

Флюдара 25 мг/м² в сутки в/в в 1-3 дни.

Митоксантрон 10 мг/м² в сутки в/в в 1-й день.

Дексаметазон в таблетках 20 мг в сутки 1-5-й дни.

Курсы повторяют каждые 4 недели, максимальное количество курсов – 8.

При такой схеме лечения общая эффективность составляет 94%, поровну за счет полных и частичных ремиссий. Эффект от терапии сохраняется в течение 20 месяцев у больных, которые находились в состоянии полной ремиссии и 9-10 месяцев для тех кто был в состоянии частичной ремиссии. Данная комбинация эффективна у больных

пожилого возраста и с неблагоприятными прогностическими факторами: высоким уровнем ЛДГ и бета-2 микроглобулина.

В настоящее время флюдару успешно применяют в сочетании с циклофосфамидом, идарубицином (Flinn I., et. al., 2000, Foussard C. et. al., 1998, Klase M. et. al., 1999).

Использование Мабтера при рецидиве СД20 + индолентных фолликулярных лимфом позволяет добиться ремиссии почти у половины (48%) больных. Увеличение стандартного числа еженедельных введений мабтера с 4 до 8 способствует повышению эффективности.

Иммунотерапия (биотерапия)

Иммунотерапия представляет собой метод лечения онкологических заболеваний, при котором используются вещества, синтезируемые в организме человека, или их аналоги для активации компонентов иммунной системы, направленных на борьбу с опухолью, или же на другие компоненты, подавляющие пролиферацию и распространение опухолевых клеток.

Известно, что в последние годы при злокачественных опухолях широко стали применять следующие виды иммунотерапии: активная, пассивная иммунотерапия, генная терапия. При злокачественных лимфомах наиболее изученным видом является пассивная иммунотерапия с помощью цитокинов. Использование цитокинов в лечении опухолей лимфоидной системы долгое время оставалось проблематичным, так как предполагалось, что цитокины могут оказать стимулирующее действие на них. Только в последние годы появились ряд клинических работ, в которых успешно использовались интерферон-альфа и гамма, рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин).

Интерферон является гормоноподобным веществом, который вырабатывается лейкоцитами для борьбы с инфекцией. В последнее время имеются различные виды интерлейкина (альдеслейкин, тецелейкин, биолейкин, ронколейкин). В СНГ наибольшее распространение получил ронколейкин, полученный с использованием пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в генетическом аппарате которого встречен ген человеческого интерлейкина-2. Иммуномодулирующие препараты интерферон альфа и гамма, ронколейкин вызывают остановку роста и регрессию опухоли, активируют иммунную систему больных со злокачественной лимфомой. Из побочных эффектов лечения следует отметить повышение температуры, озноб, головную боль, боль в мышцах и суставах, повышенную утомляемость. Эти препараты применяются в сочетании с противоопухолевыми химиопрепаратами второй линии при рецидивах и первично резистентных к химиотерапии злокачественных лимфомах. При этом интерлейкин-2 вводится подкожно в дозе 9×10^6 IU/m² каждые 12 часов в первые двое суток в индуктивной фазе лечения и в виде $1,8 \times 10^6$ IU/m² каждые 12 часов в течение 5 дней подряд, 6 недель в период основного курса лечения. Некоторые исследователи рекомендуют применять интерлейкина-2 в дозе 3×10^6 IU/m² дважды в день в течение 5 дней каждой недели в составе трехкомпонентной химиотерапии. Цикл лечения повторяют через 21 день. Выбор метода лечения интерлейкином в комплексе полихимиотерапии рефракторной формы и рецидива злокачественных лимфом зависит от общего состояния больного и показателей гомеостаза.

При лечении НХЛ низкой и промежуточной степени злокачественности Ронколейкин применяется по 0,1 мг ежедневно в течение 5 дней на фоне схемы СОР или СНОР, в результате удается достичь положительного эффекта у 75-85% больных, в то время

как в контрольной группе, где не проводилось лечение ронколейкином, этот показатель составляет 55-60% (О.Е.Молчанов, 2002).

В последние годы стали изучать применение моноклональных антител при злокачественных лимфомах, о результатах которых пока судить трудно.

При неэффективности стандартной терапии у больных НХЛ в ряде случаев применяют трансплантацию костного мозга или периферических стволовых клеток (см. лечение ЛГМ).

Наиболее эффективные схемы химиотерапии НХЛ (по И.В.Поддубной, 2004)

При низкой степени злокачественности

схемы СОР и СНОР (станд.) приведены выше, кроме них:

1. *FCM* – Флюдарабин – по 25 мг/м² в/в в 1-3 дни.
Циклофосфамид – по 200 мг/м² в/в в 1-3 дни.
Митоксантрон – по 8 мг/м² в/в в 1-й день.
Цикл повторяют на 28 день.
2. *MAR* – Митоксантрон – по 8 мг/м² в/в в 1,2 дни.
Цитарабин – по 100 мг/м² в/в в 1-5 дни.
Преднизалон – по 80 мг/м² внутрь в 1-5 дни.
Цикл повторяют на 28 день.

При высокой степени злокачественности:

1. *СНОЕР* – Циклофосфамид – по 750 мг/м² в/в в 1-й день.
Доксорубин – по 50 мг/м² в/в в 1-й день.
Винкристин – по 1,4 мг/м² в/в в 1-й день.
Этопозид – по 100 мг/м² в 3-5 дни.
Преднизалон – по 60 мг/м² внутрь в 1-5 дни.
Цикл повторяют либо через 14 дней, либо через 21 день.
2. *ВАЕМ* – Ламустин – по 100 мг/м² в 1-й день.
Цитарабин – по 100 мг/м² 2 раза в день в 1-5 дни.
Этопозид – по 100 мг/м² в/в в 3-5 дни.
Метилпреднизалон – по 40 мг/м² внутрь в 1-5 дни.
Цикл повторяют на 28 день.
3. *ДНАР* – Цисплатин – по 100 мг/м² 24 часовая инфузия в 1-й день.
Цитарабин – по 2000 мг/м² – 3-х часовая в/в инфузия по 2 раза в день.
Дексаметазон – по 30 мг/м² в/в в 1-4 дни.
Цикл повторяют на 28–35 день.

28.5 Современные подходы к оценке результатов лечения больных со злокачественными лимфомами

Объективный лечебный эффект оценивают с помощью физикального обследования, ультрасонографического и рентгенологического исследования после 3-го и 6-го курса изучаемых вариантов лекарственной терапии согласно критериям, рекомендованным ВОЗ (Женева, 1979):

- Полная ремиссия – полное исчезновение всех клинических и лабораторных проявлений опухолевого процесса на срок не менее 4 недель;

- Частичная ремиссия – уменьшение всех измеряемых опухолей не менее, чем на 50% на срок не менее 4 недель;
- Стабилизация – уменьшение опухолевых очагов не менее, чем на 50% при отсутствии новых поражений или увеличении опухолевых очагов не более, чем на 25%;
- Прогрессирование – увеличение размеров опухолей на 25% и более и /или появление новых очагов поражения.

Динамику симптомов интоксикации оценивают по наличию или отсутствию данных симптомов после третьего и шестого курсов изучаемых вариантов лекарственной терапии.

Наряду с критериями “безрецидивная выживаемость” и “общая выживаемость” во второй половине 1990-х годов EORTC для оценки эффективности лечения были введены новые критерии: “выживаемость свободная от неудач лечения” и “бессобытийная выживаемость”.

1. Безрецидивная выживаемость (DFS – disease free survival) рассчитывается от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или последней явки больного. Безрецидивная выживаемость характеризует только одну группу больных, достигших полной ремиссии, и показывает, какая часть из этих больных имеет возможность прожить указанный срок без признаков возврата заболевания.

2. Выживаемость, свободная от неудач лечения (FFTF – freedom from treatment failure), рассчитывается от начала лечения до любой “неудачи” лечения или до даты последней явки больного. Под “неудачей” лечения понимают: прогрессирование в процессе лечения, отсутствие полной ремиссии после окончания всей программы лечения, рецидив, осложнения лечения, вызвавшие его прекращения, смерть от любой причины. Выживаемость, свободная от неудач лечения характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает, какая часть из всей группы больных имеет возможность прожить указанный срок без признаков заболевания.

3. Выживаемость, зависящая от заболевания (DSS-disease specific survival), рассчитывается от даты начала лечения до даты смерти от данной болезни или от даты последней явки больного. Выживаемость, зависящая от заболевания, характеризует всю группу больных, начавших лечение, и показывает, какая часть больных могла бы прожить указанный срок, если бы не было смертей от осложнений лечения в полной ремиссии заболевания.

4. Общая выживаемость (OS-overal survival) рассчитывается от даты начала лечения до смерти от любой причины или от даты последней явки больного. Общая выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение и показывает фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения.

5. Бессобытийная выживаемость (EFS – even free survival) рассчитывается от даты начала лечения до любого “отрицательного” события или до даты последней явки больного. Под отрицательным событием понимается: прогрессирование, отсутствие полной ремиссии после окончания всей программы лечения, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив, смерть от любой причины, а также опухоль или любое другое позднее осложнение лечения, угрожающее жизни больного. Бессобытийная выживаемость характеризует всю группу больных, начавших лечение, и отражает длительность и качество жизни всех больных данной группы.

Примером вышеприведенных критериев эффективности лечения может служить группа больных с I-II стадиями ЛГМ (98 человек), получивших химиолучевое лече-

ние в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. Полная ремиссия была достигнута лишь у 93 больных, и 10-летняя безрецидивная выживаемость у этих больных составила 81%. Полная ремиссия не была достигнута у 5 больных, поэтому выживаемость, свободная от неудач лечения, в группе в целом (98 больных) оказалась ниже – 78%. Выживаемость, зависящая от заболевания достигла 95%, но у 4 больных в последствии развились вторые опухоли и один из больных умер от второй опухоли в полной ремиссии ЛГМ, поэтому общая выживаемость оказалась ниже 88%. Еще ниже была бессобытийная выживаемость, учитывающая все неблагоприятные факторы – 68%, в том числе и возникновение опухоли, хотя эти больные живы на момент оценки (Е.А.Демина, 2002).

28.6 Реабилитация и экспертиза трудоспособности больных злокачественными лимфомами

Применение современных программ комплексного лечения позволило достичь 5-летних полных ремиссий при локализованных формах (I-II стадии) у 90-100%, при III А стадии – у 75-80%, III Б стадии – у 55-60%, IV стадии – у 40-45% больных со злокачественными лимфомами (Б.А.Колыгин, 2003, Е.А.Демина, 2004; И.В.Поддубная, 2005, Weiner M., 1997, Loeffler M. et. al., 1998).

Реальная возможность выздоровления такого большого контингента больных на длительный срок, большинство которых в молодом возрасте и имеют желание активно трудиться, участвовать в жизни общества, иметь семью, детей. Эти обстоятельства требуют уделить серьезное внимание вопросам медицинской, трудовой и социальной реабилитации.

Однако с увеличением числа излеченных и сроков наблюдения за ними у ряда больных возникают нежелательные последствия как полихимиотерапии, так и облучения, нередко приводящие не только к инвалидизации пациентов, но и к летальным исходам. Мета-анализ, проведенный M.Loeffler et. al., 1998, показал, что в структуре осложнений излеченных больных от лимфомы Ходжкина последствия лучевой терапии играют более существенную роль, чем неблагоприятное влияние от применения противоопухолевых препаратов. Полученные данные позволили авторам прийти к выводу, что в свете отдаленных ятрогенных осложнений полихимиотерапия при злокачественной лимфоме менее опасна для больного, чем облучение, особенно расширенными полями. В связи с этим в онкопедиатрии наметилась четкая тенденция к исключению облучения из лечебных схем (Reiter A. et. al., 1995). Лучевая терапия, проведенная по радикальной программе внутригрудных лимфатических узлов, может вызвать повреждение легочной ткани и затруднение дыхания, а облучение парааортальных лимфоузлов в брюшной полости – энтеропатию, понос. В связи с этим, в настоящее время облучению подвергается только область первичного очага в дозе 36 Гр. и субклинического распространения на этаже – 30 Гр. с адекватным выбором полей облучения, что позволяет избежать нежелательные последствия лучевой терапии.

Использование противоопухолевых препаратов часто сопровождается развитием побочных реакций. Среди них преобладают реакции, обусловленные поражением быстро обновляющихся (с высоким темпом пролиферации) клеток кроветворных и иммунокомпонентных органов. Кроме того, цитостатики способны повреждать с разной час-

тотой практически все нормальные структуры. Частота возникновения различных видов токсичности неодинакова: наиболее часто встречается гастроинтестинальная (до 90%) и гематологическая (85-90%) токсичность, реже (40-50%) – нефропатия, гепато- и кардиотоксичность.

Медицинская реабилитация при проведении химиотерапии складывается из осуществления мероприятий по профилактике развития побочных реакций и осложнений, и коррекции развившейся токсичности с решением вопроса о необходимости модификации режима химиотерапии. В результате лечения у больного может возникнуть: облысение, появление язв во рту, повышенная восприимчивость к инфекциям за счет снижения количества лейкоцитов, кровоточивость в результате снижения числа тромбоцитов, потере аппетита, тошнота, иногда рвота. Для профилактики этих побочных реакций и осложнений назначают противорвотные препараты, антибиотики, факторы роста, стимулирующие выработку лейкоцитов, противовирусные и противогрибковые препараты и т.д.

Единственно патогенетическим и истинно эффективным методом профилактики и лечения гемопозитических осложнений является использование цитокинов, Г-КСФ, рекормон, а тошноты и рвоты – новобан, кардиотоксичности – кардиоксан и др. Соблюдение режима дня, своевременный отдых, полноценное сбалансированное питание – все это элементы реабилитации больных злокачественной лимфомой.

Как показал опыт ряда отечественных и зарубежных клиник, беременность и роды в период стойкой ремиссии не отягощают прогноз болезни. Частота рецидивов лимфомы у женщин, рожавших в полной ремиссии, составляет только 14%, что не превышает числа рецидивов в популяции больных в целом. Число рецидивов достоверно ниже (лишь 9%) в группе женщин, находившихся в полной ремиссии более 3 лет, а у женщин, рожавших в течение первых трех лет после окончания лечения – 44%. Поэтому следует предупреждать женщин о нежелательности возникновения беременности в первые 3 года после окончания лечения (Е.А. Демина, 2005, И.В. Поддубная 2005).

При благоприятном клиническом прогнозе критериями возвращения к трудовой деятельности являются:

- Общее удовлетворительное состояние;
- Психологическая “оправленность”;
- Нормализация гематологических и биохимических показателей;
- Законченное лечение осложнений.

При проведении химиотерапевтического лечения, хорошей переносимости и отсутствия осложнений, требующих лечения между курсами, больные временно нетрудоспособны на этот период. В остальных случаях и при проведении химиолучевой терапии у больных с сомнительным прогнозом временная нетрудоспособность не должна превышать 4 месяцев с последующим направлением на ВТЭК.

Противопоказанные виды и условия труда:

- Тяжелый и средний тяжести труд;
- Работа в горячих цехах;
- Неблагоприятные метеорологические факторы;
- Контакт с токсическими веществами и сильными аллергенами;
- Работа, связанная с воздействием ионизирующей радиации, токов УВЧ, СВЧ, магнитных полей, вибрации.

Клинико-трудовой прогноз у больных в I-II А стадиях молодого и среднего возрастов, как правило, хороший. Если достигнуто клиническое выздоровление, то больной может продолжать работу, если она не связана с противопоказанными условиями. У части больных на период рационального трудоустройства и переобучения может быть определена III группа инвалидности. У больных со злокачественной лимфомой III стадии на весь период обследования и лечения может быть продлено использование листов временной нетрудоспособности. При достижении клинического излечения больной может быть выписан на работу с освобождением от чрезмерных нагрузок: ночных смен, командировок, сверхурочных работ. Этой группе больных устанавливается III группа инвалидности на 12 месяцев. Если в этот период времени у больного будет наблюдаться состояние стойкой клинической ремиссии, то инвалидность может быть снята.

У больных с III Б стадией клинико-трудовой прогноз обычно менее благоприятен. Ремиссия после комплексной терапии нередко коротка и неполная. Трудоспособность больных бывает низкой, поэтому по истечении срока листка нетрудоспособности их следует направить на ВТЭК для установления II группы инвалидности.

У больных IV стадии способность к труду, как правило, утрачена, поэтому им должна быть определена II группа инвалидности. В случаях, когда прогрессирующее ухудшение состояния больного требует организации постоянного ухода за ним, устанавливается I группа инвалидности.

Следует отметить, что осложнения комплексной терапии могут влиять на экспертную оценку трудоспособности больных со злокачественными лимфомами в случае, если они стойкие, не поддаются терапии, оказывая существенное влияние на общее состояние больного или заметно нарушая функции отдельных органов и систем. В таких случаях следует проводить реабилитационные мероприятия, направленные на коррекцию нарушенных функций органов и систем.

На ВТЭК направляются:

- Радикально леченные больные после завершения лечения и реабилитации при необходимости трудоустройства;
- Больные, получающие адъювантные курсы полихимиотерапии;
- Больные с рецидивами и появлением отдаленных метастазов;
- Для повторного или досрочного освидетельствования.

Стандарты обследования при направлении на ВТЭК:

- 1) Клинический анализ крови;
- 2) Биохимические показатели крови;
- 3) Рентгенограмма грудной клетки, при необходимости – томограммы;
- 4) ЭКГ;
- 5) Основные показатели гемодинамики;
- 6) УЗИ печени, селезенки.

В направлении на ВТЭК необходимо дать полную характеристику опухоли и характера проведенного лечения, по показаниям – заключение психолога. Экспертиза нетрудоспособности позволяет оценить степень нарушения жизнедеятельности, социальную недостаточность, и при необходимости, разработать программу реабилитации больных со злокачественными лимфомами.

28.7 Использованная литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. под ред. М.И.Давыдова и Е.М.Аксель ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. Международное информационное агентство. М., 2004, 279 с.
2. Анкудинов Е.М., Хмелевская З.И. Лучевая терапия лимфогранулематоза по радикальной программе (метод. рекомендации), М., 1972, 28 с.
3. Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., Махатаева А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2005 г. (статистические материалы). Алматы, 2006, 55 с.
4. Байсаголов Г.Д., Павлов В.В., Исаев И.Г. Комбинированное (полихимиотерапия и лучевое) лечение больных лимфогранулематозом III В + IV стадии (метод. рекомендации), Обнинск, 1981, с.32.
5. Богатырева Т.И., Афанасьева Н.В. – Первичная лекарственная устойчивость при лимфогранулематозе. Матер. I съезда онкологов СНГ, часть II. М., 1996, с. 539.
6. Борисов В.И., Франк Г.А., Бойко А.В. Злокачественные лимфомы. В рук.: “Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями”. Под ред. В.И. Чиссова. М.: “Медицина”, 1989, с. 497-526.
7. Волкова М.А. Опухолоподобные заболевания кроветворной и лимфоидной ткани. В рук.: “Химиотерапия опухолевых заболеваний”. Под ред. Н.И.Переводчиковой. М., 2005, с. 446-493.
8. Ганцев Ш.Х. Лимфогранулематоз. В учебн.: “Онкология” (Ш.Х.Ганцев), М., 2004, с. 464-481.
9. Демина Е.А. Современные подходы к лечению лимфогранулематоза (лимфомы Ходжкина). Современная онкология, 2002, т. 4, № 1.
10. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. В кн.: “Энциклопедия клинической онкологии” М., ООО “РЛС-2004”, 2004, с. 605-614.
11. Ильин Н.В. Место лучевой терапии в лечении злокачественных лимфом. Матер. V ежегодной Всероссийской онкологической конференции. М., 27-29 ноября, 2001, с. 26-29.
12. Канаев С.В., Холин А.В. Современные подходы к лечению больных лимфогранулематозом. Вопросы онкологии, 1990, № 8, с. 899-904.
13. Кольгин Б.А. Отдаленные результаты полихимиотерапии лимфомы Ходжкина у детей. Вопр. онкологии, 2003, № 4, с. 501-504.
14. Клиническая онкогематология. Рук. для врачей. Под ред. проф. М.А.Волковой. М.: “Медицина”, 2001.
15. Лорие Ю.И., Поддубная И.В. Гематосаркомы. В рук.: “Клиническая онкология”, том I М.: “Медицина”, 1979, с. 318-349.
16. Молчанов О.Е. Цитокинотерапия злокачественных опухолей (пособие для врачей). СПб., 2002, с. 39.
17. Новик А.А., Рассохин В.В., Кулибаба Т.Г. – Характеристика системных опухолевых маркеров у больных неходжкинскими лимфомами. Матер. I съезда онкологов СНГ, часть II. М., 1996, с. 550-551.
18. Нсанов Ж.К. Лимфогранулематоз (учебное пособие для студентов 5 и 6 курсов лечебного факультета). Алматы, 1999. с. 54.
19. Поддубная И.В. Клиническая онкогематология. М.: “Медицина”, 2001, с. 336-375.
20. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. В кн.: “Энциклопедия клинической онкологии” М.ООО “РЛС-2004”, 2004, с. 615-629.
21. Поляков В.Е., Кошечкина Н.А., Пецко А.Р. Диагностика пораженных органов грудной полости у детей с лимфогранулематозом. //Педиатрия, 1989, № 9 с. 73-75.
22. Справочник по онкологии. Под ред. Н.Н.Трапезникова, И.В.Поддубной. М.: “Каппа”, 1996.

23. Трапезников Н.Н., Шайн А.А. Лимфогранулематоз. В учебн.: "Онкология", М.: "Медицина", 1992, с. 371-387.
24. Харченко В.П., Самойленко В.М., Панышин Г.А. и др. Программа химиолучевого лечения агрессивных неходжкинских лимфом, включающая высокодозную химиотерапию и лучевую терапию. Матер. I съезда онкологов СНГ, часть II. М., 1996, с. 556.
25. Харченко В.П., Панышин Г.А., Сотников В.М. с соавт. Современная лучевая терапия лимфогранулематоза. Матер. VI Российской онкологич. конференции. М., 26-28 ноября 2002 г.
26. Холин А.В. Осложнения лучевого и химиолучевого лечения лимфогранулематоза (обзор литературы). Мед. радиология, 1984, № 9, с. 66-74.
27. Черенков В.Г. Злокачественные лимфомы. В кн.: Клиническая онкология (В.Г. Черенков) М., 2005, с. 276-287.
28. Шейх Ж.В., Шетинин В.В., Мумладзе Р.Б. и др. Лучевая диагностика поражений легких при лимфоме Ходжкина. //Радиология – практика. № 4, 2004, с. 18-24.
29. Шуст В.Ф., Макарычев А.В. и др. К оценке гематологического типа лимфогранулематоза как прогностического фактора. //Вопр. онкологии, 1989, № 10, с. 1251-1254.
30. Berg H., Zsiros J., Behzndt H. – Treatment of childhood Hodgkins disease without radiotherapy. // Ann.Onol, 1997 vol.8 (Suppl). P-15-17.
31. Bergman N., Breuer R., Kramer M. et. al. – Pulmonary involvement in lymphoma. Leuk. Lymphoma, 1996, vol.20, № 3-4, p. 229-237.
32. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6-th ed. // Ed. By V.T.Devita et. al.– Philadelphia, 2001 – ch.45.
33. Cheson B. International working group of standartize criteria in NHL – 1999.
34. Cortes J.E., Seymou J.F., Kuzsock R. Biologic Therapy: interferons, interleukin-2, and adoptive cellular immunotherapy. Med. Oncol., 2000, p.24.
35. GLOBOCAN – 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1,0. IARC Cancer Base № 5, Lyon, IARC Press, 2001.
36. Hutchison R., Frey Ch., Davis P. et. al. – MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkins disease in chieldren: results of the Childrens Cancer Grup. Phase III trial. //J. Clin. Oncol., 1998, vol.16, p. 897-906.
37. Loeffler M., Brosteanu O., Hasenclever D. et. al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkins disease. | J.Clin. Oncol., 1998 vol.16 p. 818-829.
38. Jaffe E.S. et. al. – World health organization classipication of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoitic and lymphoid tissues. IARC Press, 2001. p. 350.
39. Reiter A, Schrappe M., Parwaresch R. et. al. – Non – Hodgkins lymphomas of childhood and adolescence: Results of treatment stratified for biologic subtypes and stage A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. //J. Clin. Oncol., 1995, vol. 13, p.359-372.
40. The Limphomas // Ed.by G.P., Canellos D.J. et al – Philadelphia, 1998.
41. The Limphomas // Ed.by Mauch et. al – Philadelphia, 1999.
42. Weiner M., Leventhal B., Brecher M. et. al. – Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total – nodal radiation therapy in the treatment of stage IIB, IIIA2, IIIB and IV Hodgkins disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group Study. // J. Clin.Oncol., 1997 vol.15 p. 2769-2779.

28.8 Иллюстрационный материал к злокачественным лимфомам

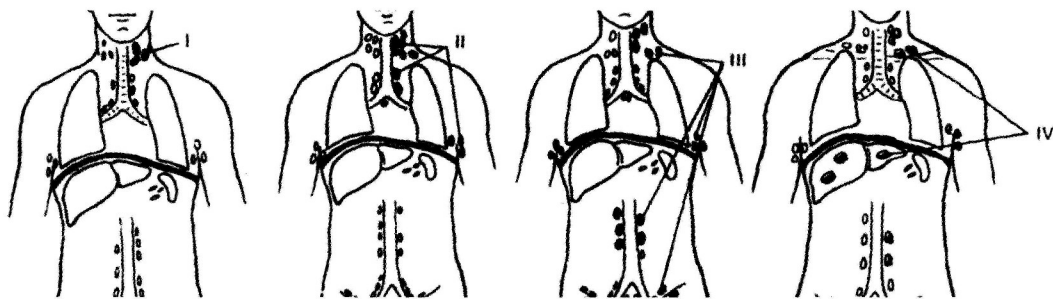
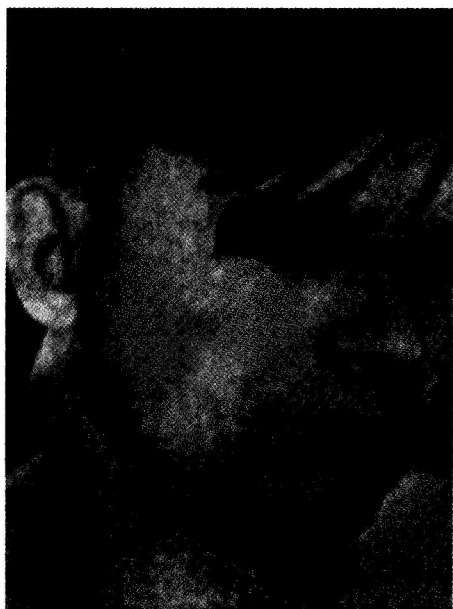
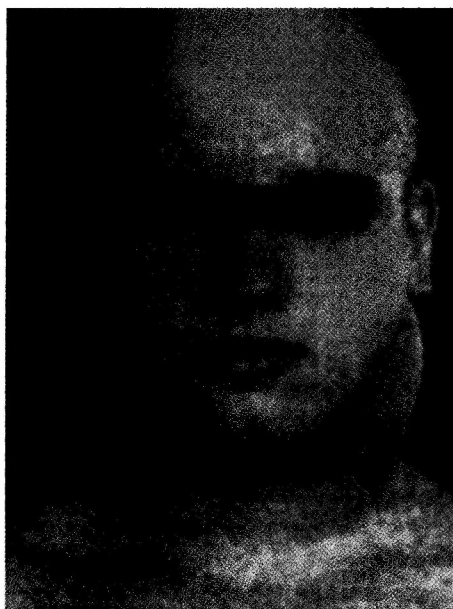


Рис. 1. Стадии лимфомы Ходжкина. Выделены черным цветом зоны поражения соответственно стадии лимфомы



*Рис. 2. Лимфома Ходжкина.
Поражение шейных
лимфатических узлов слева*



*Рис. 3. Лимфома Ходжкина.
Поражение шейных
лимфатических узлов справа*