

Адекватная и своевременная диагностика лимфопролиферативных заболеваний

ГУЗ ОКОД

Подъячева О.А.

2018

Это обусловлено:

**Устойчивой тенденцией
роста онкологической
заболеваемости,
которая достигла
высоких показателей и
в обозримом будущем
будет нарастать**



ВОЗ:

**«Рак является одной из главных
причин смертности во всем мире»**

В 2016 году в Ульяновской области:

Выявлено **4 745** онкозаболеваний, в т.ч. **27 случаев** у
детей



Всего состоит на учете **30 678** онкобольных

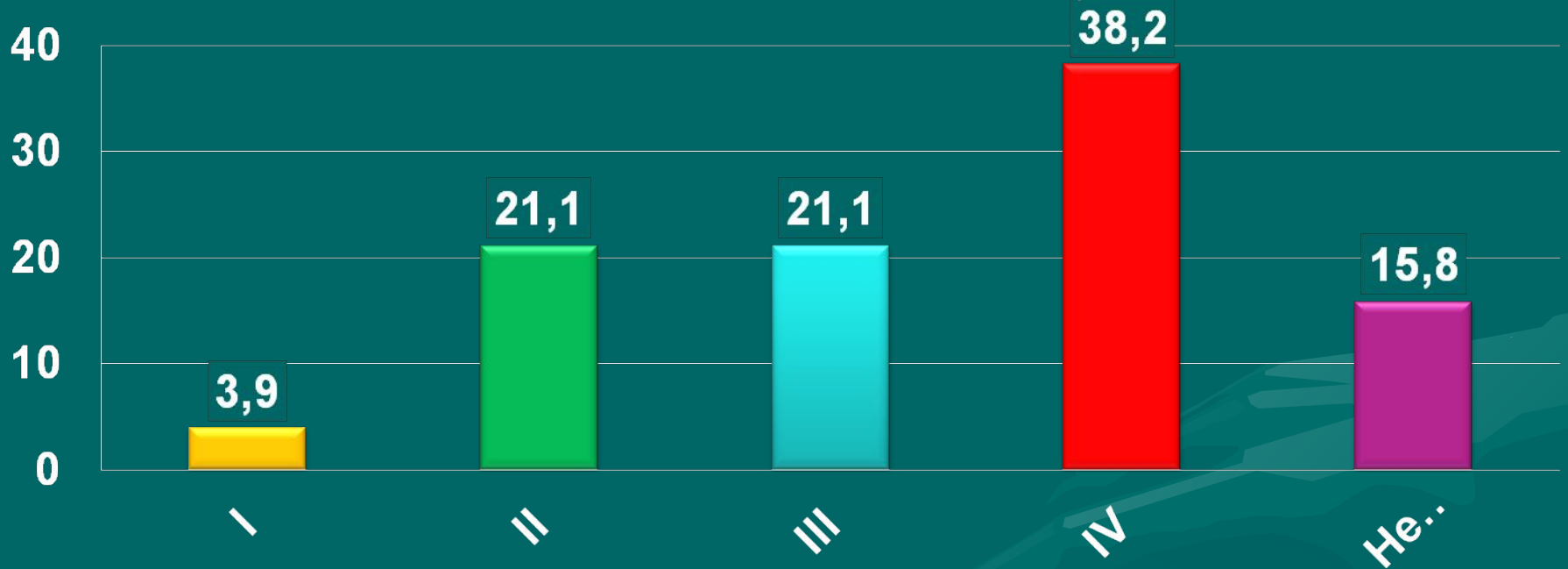
- **Злокачественная лимфома** –это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются клеточные элементы лимфоидного ряда, клинически характеризующаяся поражением лимфатических узлов и различных органов, лимфогенным и гематогенным метастазированием с лейкоемизацией у 20% больных

Злокачественные лимфомы

- Лимфома Ходжкина
(лимфогранулематоз)
- Неходжкинские лимфомы (НХЛ) :
В- и Т-клеточные

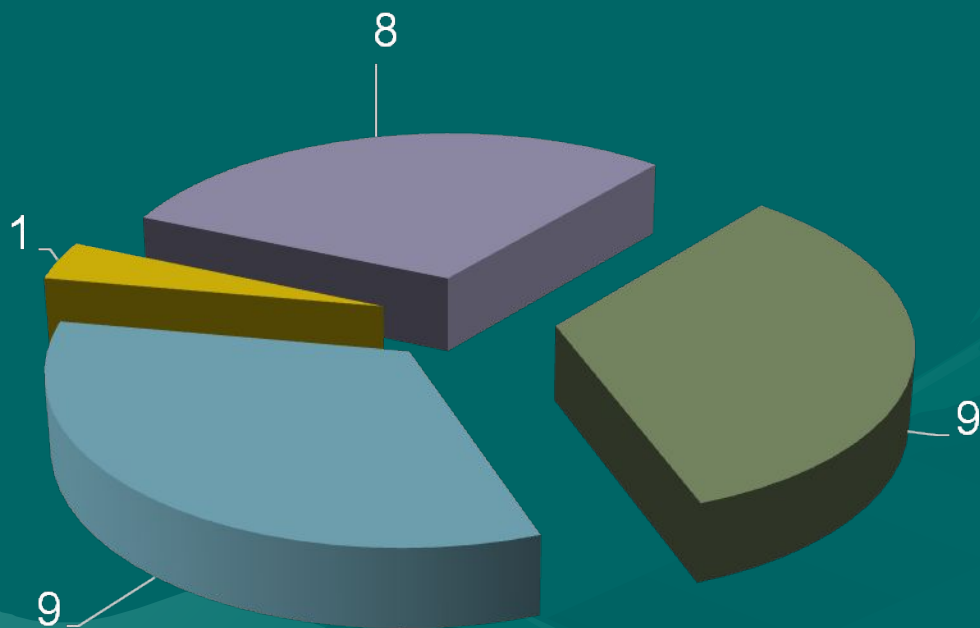
- ❖ Заболеваемость неходжкинскими лимфомами (НХЛ) имеет неизменную тенденцию к росту в течение последних лет.
- ❖ Она выше в развитых странах, где увеличилась более, чем на 50% за последние 20 лет и превышает по темпу прироста лимфому Ходжкина.
- ❖ В России НХЛ составляет 2,55% от всех злокачественных опухолей.
- ❖ В настоящее время в РФ регистрируется около 5,5 тыс. новых случаев заболевания НХЛ в год.

Распределение по стадиям НХЛ, Ульяновская область, 2016, %



| | УО | РФ |
|----------------------------------------------------------|--------|-------|
| Одногодичная летальность | 41,7% | 20,5% |
| Морфологическое подтверждение диагноза | 100 % | 100% |
| Состоят на учете 5 лет и более | 59,2 % | 56,6% |
| Выявлены на профосмотрах (от всех впервые выявленных) | 1,5% | 7,9% |

Анализ причин одногодичной летальности лимфом 2016г (29)



- Не состояли на учете: 2 посмертно, 7 не задолго до смерти
- в ремиссии
- Химиорезистентные
- Запущенные: 7 симптоматическая терапия, 1 отказ от лечения, 1 ОКБ

ПРИЧИНЫ ЗАПУЩЕННОСТИ

| ПРИЧИНА | ДОЛЯ, % |
|-----------------------------------------|------------|
| Неполное обследование | 16,9 |
| Ошибки в клинической диагностике | 2,3 |
| Ошибки в рентгенологической диагностике | 2,7 |
| Скрытое течение болезни | 25,3 |
| Несвоевременное обращение | 38,5 |
| Отказы от обследования | 6,7 |
| Прочие причины | 6,1 |

Недостаточная квалификация врачей по вопросам онкологии – **всего 21,9%**

Классификация злокачественных лимфом ВОЗ, 2008 г.

- В- клеточные опухоли

- **Неходжкинские лимфомы**

- Хронический лимфолейкоз/ лимфома из малых лимфоцитов
 - В- пролимфоцитарный лейкоз
 - Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны
 - Волосатоклеточный лейкоз
 - *Лимфома/ лейкоз селезенки, неклассифицируемый*
 - *Диффузная мелкоклеточная В- клеточная лимфома красной пульпы селезенки*
 - *Волосатоклеточный лейкоз- подобный вариант*
 - Лимфоплазмочитарная лимфома
 - Макроглобулинемия Вальденстрема
 - Болезни тяжелых цепей
 - Болезнь α - тяжелых цепей
 - Болезнь γ - тяжелых цепей
 - Болезнь μ - тяжелых цепей
 - Плазмоклеточная миелома (множественная миелома)
 - Солитарная костная плазмоцитома
 - Внекостная плазмоцитома
 - Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT- лимфома)
 - Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны
 - *Нодальная лимфома из клеток маргинальной зоны, педиатрический вариант*
 - Фолликулярная лимфома
 - *Фолликулярная лимфома, педиатрический вариант*
 - Первичная кожная центрофолликулярная лимфома
 - Лимфома из клеток мантии
 - Диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома, неспецифицированная
 - *Крупноклеточная В- клеточная лимфома, богатая Т- клетками/ гистиоцитами*
 - *Вирус Эпштейн- Барр- позитивная диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома пожилых*
 - Лимфоматоидный гранулематоз

- Диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома, неспецифицированная
 - Крупноклеточная В- клеточная лимфома, богатая Т- клетками/ гистиоцитами
 - *Вирус Эпштейн- Барр- позитивная диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома пожилых*
- Лимфоматоидный гранулематоз
- Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В- клеточная лимфома
- Внутрисосудистая крупноклеточная В- клеточная лимфома
- *Первичная кожная диффузная крупноклеточная В- клеточная лимфома с поражением нижних конечностей*
- ALK + крупноклеточная В- клеточная лимфома
- Плазмобластная лимфома
- Первичная экссудативная лимфома
- *Крупноклеточная В- клеточная лимфома при HHV-8 ассоциированной мультицентрической болезни Кастанелана*
- Лимфома Беркитта
- *В- клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В- клеточной лимфомой и лимфомой Беркитта*
- *В- клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной крупноклеточной В- клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина*
- Лимфома Ходжкина
 - Нодулярная с лимфоидным преобладанием лимфома Ходжкина
 - Классическая лимфома Ходжкина
 - Лимфома Ходжкина, вариант нодулярный склероз
 - Лимфома Ходжкина, вариант, богатый лимфоцитами
 - Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант
 - Лимфома Ходжкина, вариант с лимфоидным истощением

- **Лейкемические варианты**
 - Т- клеточный пролимфоцитарный лейкоз
 - Т- клеточный гранулярный лимфоцитарный лейкоз
 - Агрессивный NK- клеточный лейкоз
 - Т- клеточная лимфома/ лейкоз взрослых
 - **Т/ NK- клеточные опухоли** *ативное NK- клеточное заболевание*
 - Системное вирус Эпштейн- Барр- позитивное Т- клеточное лимфопролиферативное заболевание детского возраста
 - Гидроа оспенновидно- подобная лимфома
- **Экстранодальные варианты**
 - Экстранодальная NK/ Т- клеточная лимфома, назальный тип
 - Ассоциированная с энтеропатией Т- клеточная лимфома
 - Гепатоспленическая Т- клеточная лимфома
 - Подкожная панникулит- подобная Т- клеточная лимфома
- **Кожные варианты**
 - Грибовидный микоз
 - Синдром Сезари
 - Первичные кожные CD30- позитивные Т- клеточные лимфомы
 - Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома
 - Лимфоматоидный папулез
 - Первичная кожная $\gamma\delta$ Т- клеточная лимфома
 - *Первичная кожная CD8+ агрессивная эпидермотропная цитотоксическая Т- клеточная лимфома*
 - *Первичная кожная CD4+ мелко/ среднеклеточная Т- клеточная лимфома*
- **Нодальные варианты**
 - Периферическая Т- клеточная лимфома, неуточненная
 - Ангиоиммунобластная Т- клеточная лимфома
 - Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK- позитивная
 - Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK- негативная

Клиническое течение и прогноз различных вариантов НХЛ

- 5-летняя выживаемость >50%

Фолликулярная лимфома

В-ХЛЛ/ Лимфоцитарная лимфома

Лимфома маргинальной зоны

Анапластическая лимфома

- 5-летняя выживаемость 30-50%

Лимфома Беркитта

Диффузная В-крупноклеточная

Лимфобластная лимфома/лейкемия

- 5-летняя выживаемость <30%

Лимфома зоны мантии

Периферические Т-клеточные

Этиология

1. Инфекционные агенты.

- вирус Эпштейн — Барр (EBV)
- Вирус иммунодефицита человека
- ▮ *Helicobacter pylori*
- Человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус I типа (HTLV-I)
- Ретровирусы
- Цитомегаловирус
- вирус простого герпеса 8 типа
- гепатиты

2. Факторы внешней среды

- пестицидов (гербициды, инсектициды, фунгициды и др)
- повышенная радиация и инсоляция

3. Прием некоторых ЛС (стероидов и некоторых химиотерапевтических агентов (алкилаты, особенно мустарген, циклофосфан и др.).

4. Наследственный фактор - цитогенетические аномалии (например, хромосомные транслокации).

5. Первичный и вторичный (ятрогенный) иммунодефицит: синдромы Вискотта — Олдрича, Чедиака — Хигаши, Клайнфельтера атаксия — телеангиэктазия

Ятрогенным фактором является иммуносупрессорная терапия при пересадке органов

Патогенез опухолей лимфоидного происхождения (лимфомагенез)

- Предрасполагающие факторы (иммунодефицит, хроническая антигенная стимуляция, вирусные инфекции и т.д.)
- Цепь последовательных изменений в геноме опухолевой клетки (первичные, вторичные онкогенные события)
- Ведущий механизм активации протоонкогенов - хромосомные транслокации

Клиническая классификация

- I – поражение одной группы лимфатических узлов или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани;
- II – поражение двух и более групп лимфатических узлов под одну сторону диафрагмы;
- III – поражение двух и более групп лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы;
- III1 – поражение отдельных лимфатических структур в верхней части брюшной полости (селезенки, лимфатических узлов ворот печени, чревных узлов);
- III2 – поражение лимфатических узлов нижней половины брюшной полости (парааортальных, подвздошных и брыжеечных узлов);
- IV – диффузное поражение различных внутренних органов.



1 стадия



2 стадия



3 стадия



4 стадия

Клиническая классификация

А – отсутствие признаков В-стадии

В – лихорадка выше 38°С не менее трех дней подряд без признаков воспаления;
ночные профузные поты;
похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев

План обследования

Клиническое обследование:

- Сбор анамнеза (в т.ч. семейного)
- Физикальный осмотр
- Определение наличия В-симптомов
- Определение статуса по ECOG

Осмотр больного

- Физикальный осмотр, в т.ч. пальпация всех доступных пальпации периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта

Периферические лимфоузлы

- Исследование проводится в местах наибольшего скопления лимфоузлов: затылочная, заушная, околоушная, поднижнечелюстная и подбородочная области, шея, над-,подключичные, подмышечные, локтевые, подколенные ямки, паховые, бедренные л/у.

Злокачественные лимфомы

- Увеличенные лимфатические узлы плотно-эластической консистенции, подвижные, безболезненные, не спаяны с кожей. Постепенно, а иногда быстро увеличиваясь, они сливаются в крупные конгломераты. У некоторых больных возникают боли в увеличенных лимфатических узлах после приема алкоголя. При этом, в отличие от инфекционных заболеваний, их размеры не уменьшаются при лечении антибиотиками.

Злокачественные лимфомы

Как правило, первым симптомом лимфомы является значительное увеличение периферических л/у.

- ❖ При НХЛ - увеличение одной (49,5%) или двух (15%) групп л/у, генерализованная аденопатия (12%).
- ❖ У 60—80% больных лимфогранулематозом болезнь обычно дебютирует увеличением шейных, у 6—20% — аксиллярных, у 6—12% — паховых и у 6—11% — медиастинальных лимфатических узлов.











**ВЗЛК: многочисленные бляшки,
распространенные по всему кожному
покрову**



**ВЗЛК: многочисленные бляшки,
распространенные по всему кожному
покрову**



T-клеточная лимфома кожи







Сентябрь 2006 года - быстрый рост периферических л/у, слабость, потливость, снижение массы тела



Поражение подчелюстных, шейных л/у



Лейкемиды на коже



Поражение паховых л/у, инфильтрация мягких тканей живота

Лабораторные методы исследования:

- Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочеваая кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)
- Коагулограмма
- Определение группы крови, резус-фактора
- Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ

Злокачественные лимфомы

Показатели периферической крови не специфичны для данного заболевания. Отмечаются:

- Повышение СОЭ (13,5%)
- Лимфоцитопения (12%)
- Анемия различной степени тяжести
- Аутоиммунная гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса (редко)
- Снижение Fe
- Незначительный нейтрофилёз (7,5%)
- Тромбоцитопения
- Эозинофилия, особенно у больных кожным зудом

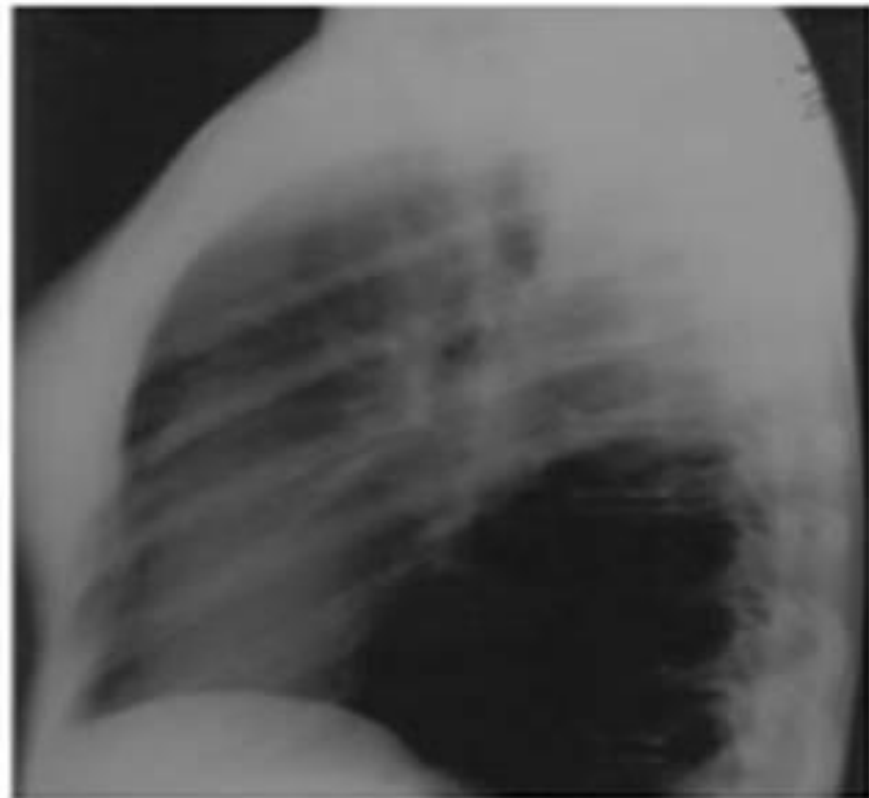
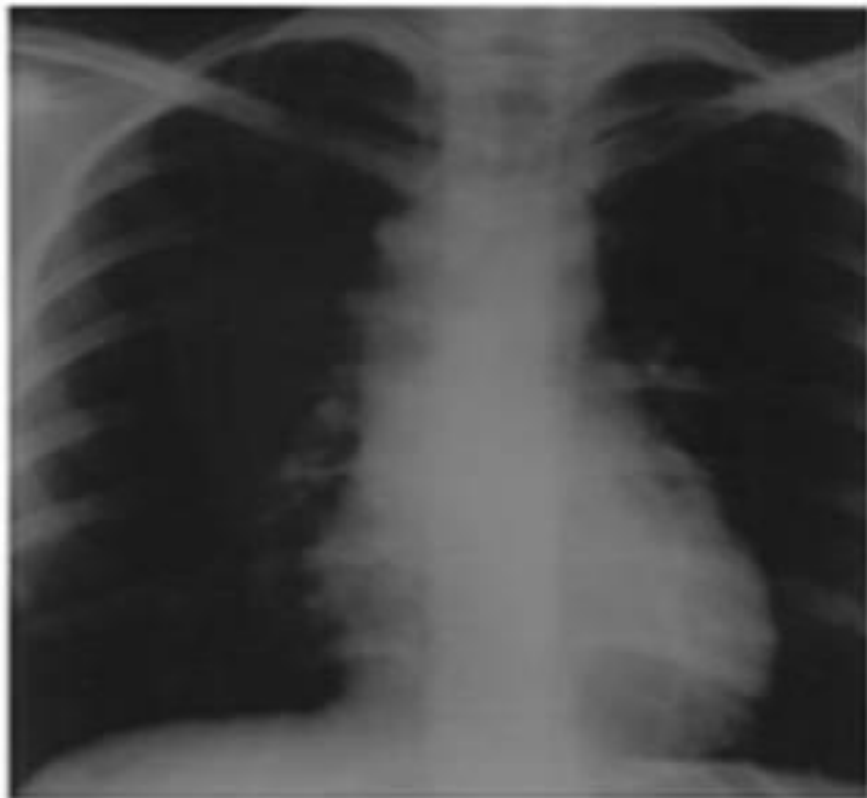
Методы лучевой диагностики

- Рентгенография органов грудной клетки (при невозможности выполнения КТ – в двух проекциях)
- КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза.
- УЗИ периферических лимфатических, внутрибрюшных и забрюшинных узлов и органов брюшной полости может использоваться для контроля за лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и при оценке эффективности лечения

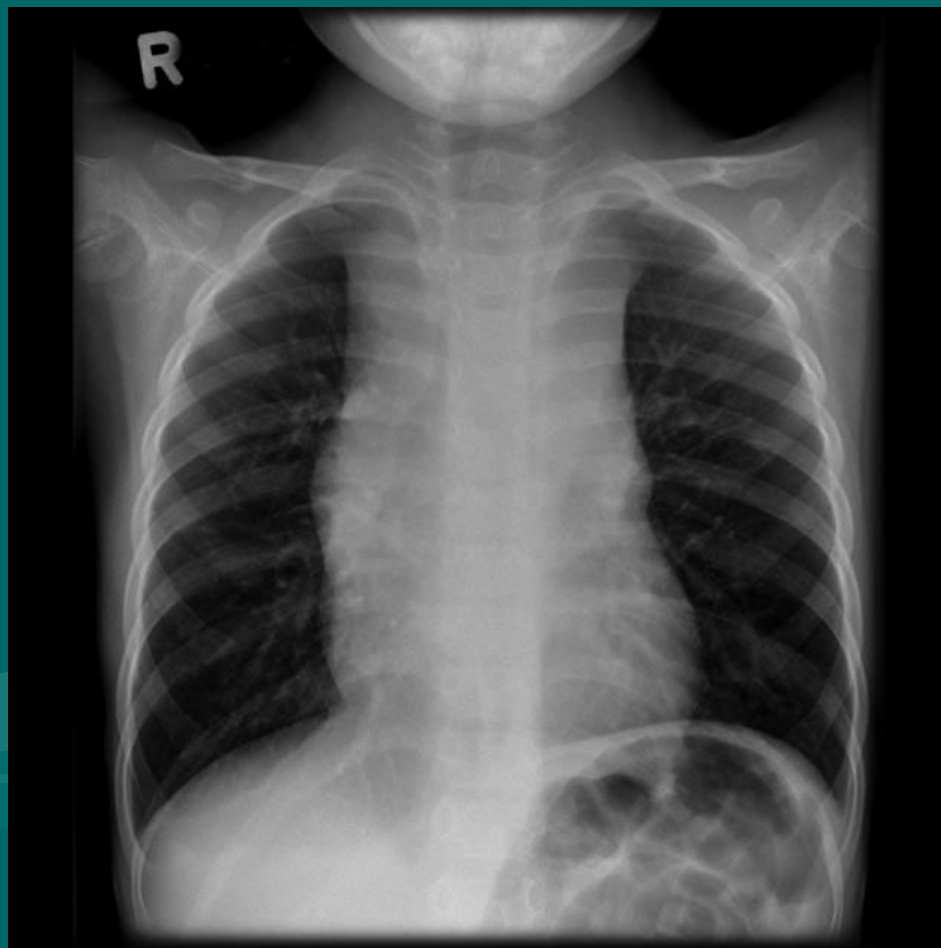
Рентгенологическое исследование органов грудной клетки

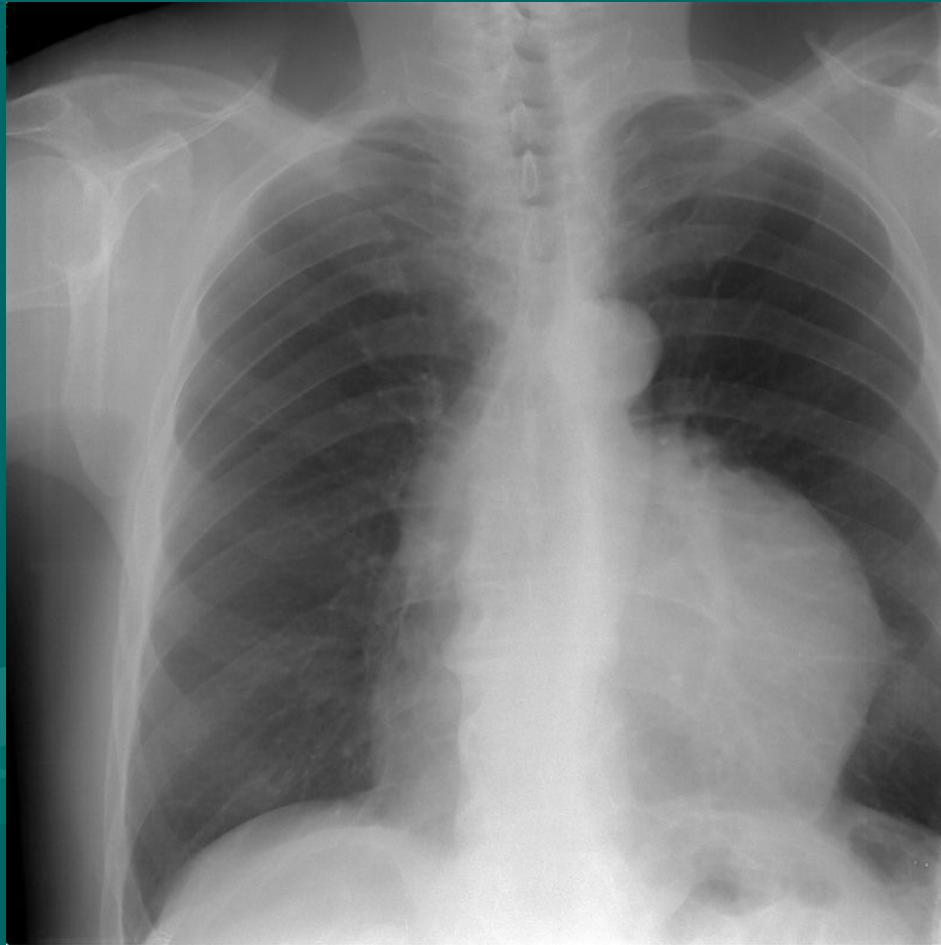
- Рентгенография грудной полости, особенно в сочетании с линейной томографией, позволяет выявить поражения легких и средостения с патологическими образованиями более 10-15 мм в диаметре, жидкость в плевральных полостях, увеличенные медиастинальные лимфатические узлы (паратрахеальной, бифуркационной, бронхопульмональной, ретростеральной групп и дуги аорты) достаточно крупных размеров (до 20 мм и более).
- В ряде случаев достаточно массивная лимфаденопатия скрывается за тенью грудины и крупных сосудов на прямых рентгенограммах и хорошо прослеживается на боковых, на фоне ретростерального пространства

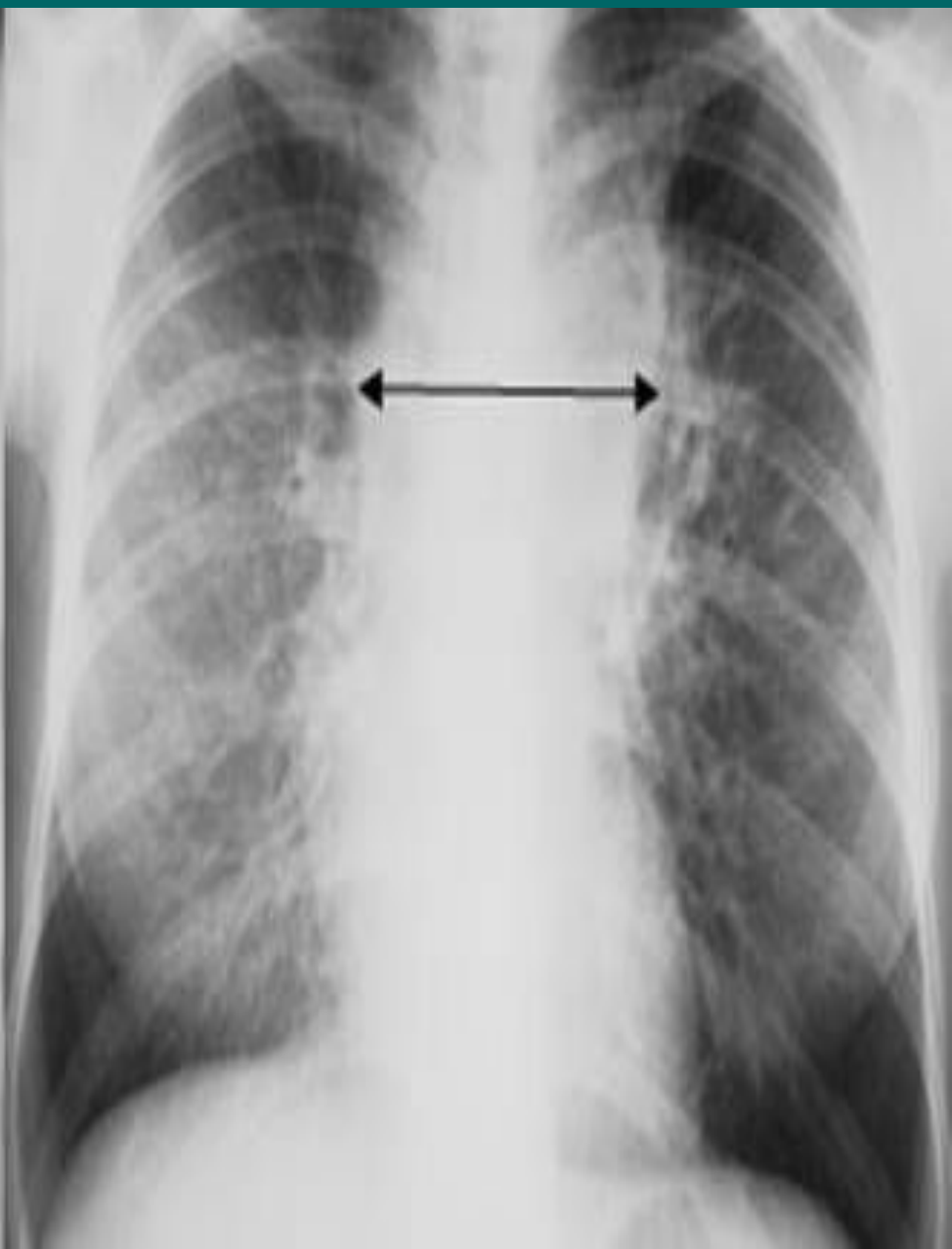
Анализ рентгенограммы в прямой проекции не выявил увеличения лимфоузлов в верхнем переднем средостении, однако увеличение последних обнаружил снимок боковой проекции грудной клетки



Симптом «трубы»









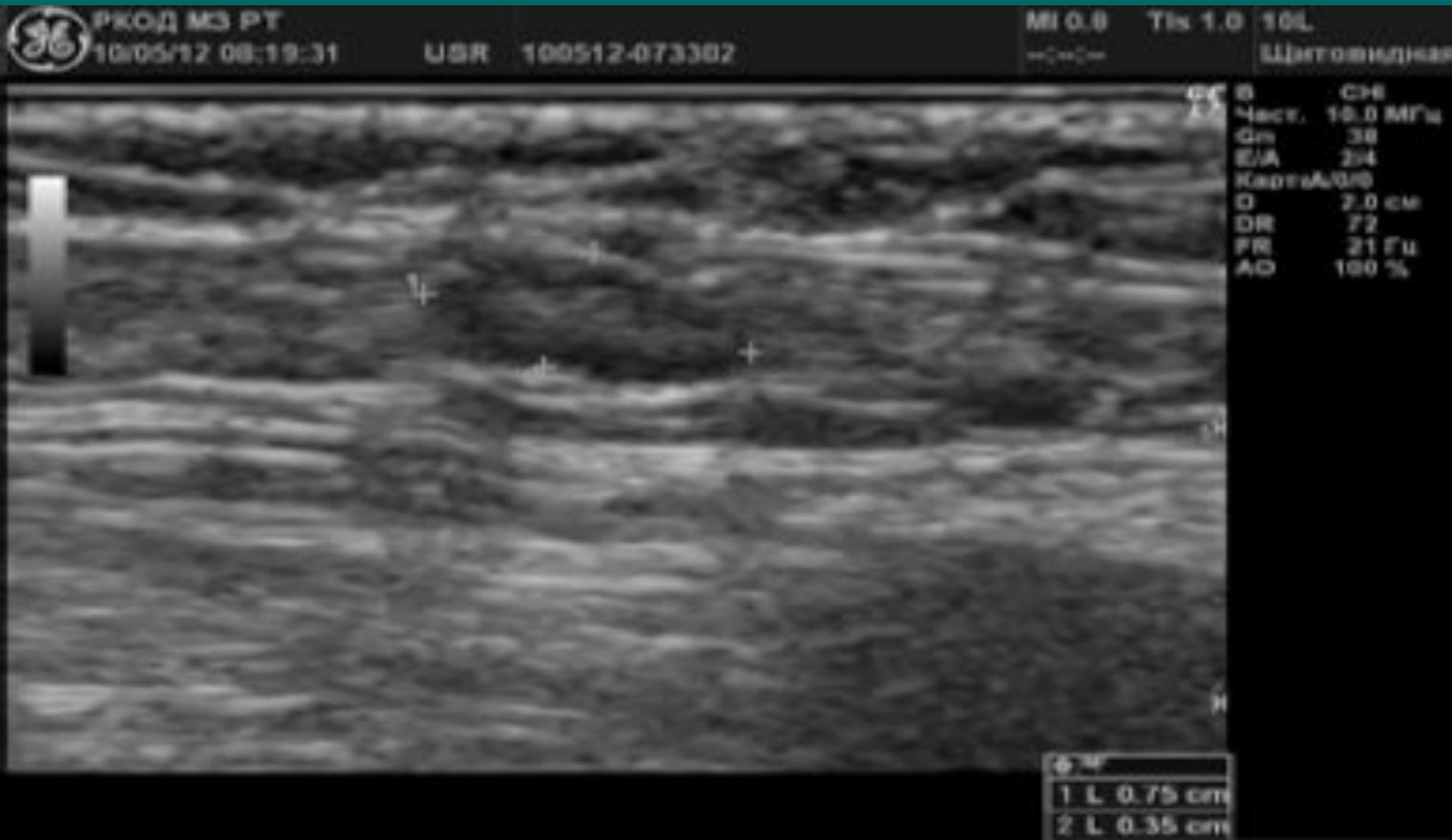
УЗИ периферических лимфатических узлов

- Исследование периферических узлов начинается в стандартном В-режиме.
- Затем в режиме цветового и энергетического доплеровского картирования (ЦДК и ЭД) оценивается характер кровотока в лимфатических узлах.

Ультразвуковые критерии нормального (неизмененного) лимфоузла

- форма преимущественно овальная, вытянутая;
- границы — четкие, контуры — ровные;
- размер по длинной оси — не более 1,5 см;
- наличие дифференциации на кору и ворота (в норме по периферии ЛУ располагается гипоэхогенная часть — кора, а в центральной части — гиперэхогенная часть — ворота).

Неизмененный паховый лимфатический узел



Ультразвуковые критерии измененного лимфоузла

- Преобладает **округлая** форма лимфоузлов. Большинство ЛУ м.б. гипоэхогенными с гетерогенными внутренними эхосигналами, область ворот либо не дифференцируется, либо резко сужена. В доплеровских режимах в пораженных ЛУ определяется усиленный смешанный тип кровотока с повышенной перфузией как в центре, так и по периферии ЛУ.

Лимфоузлы шеи при лимфогранулематозе



РКОД МЗ РТ
10/05/12 09:16:37

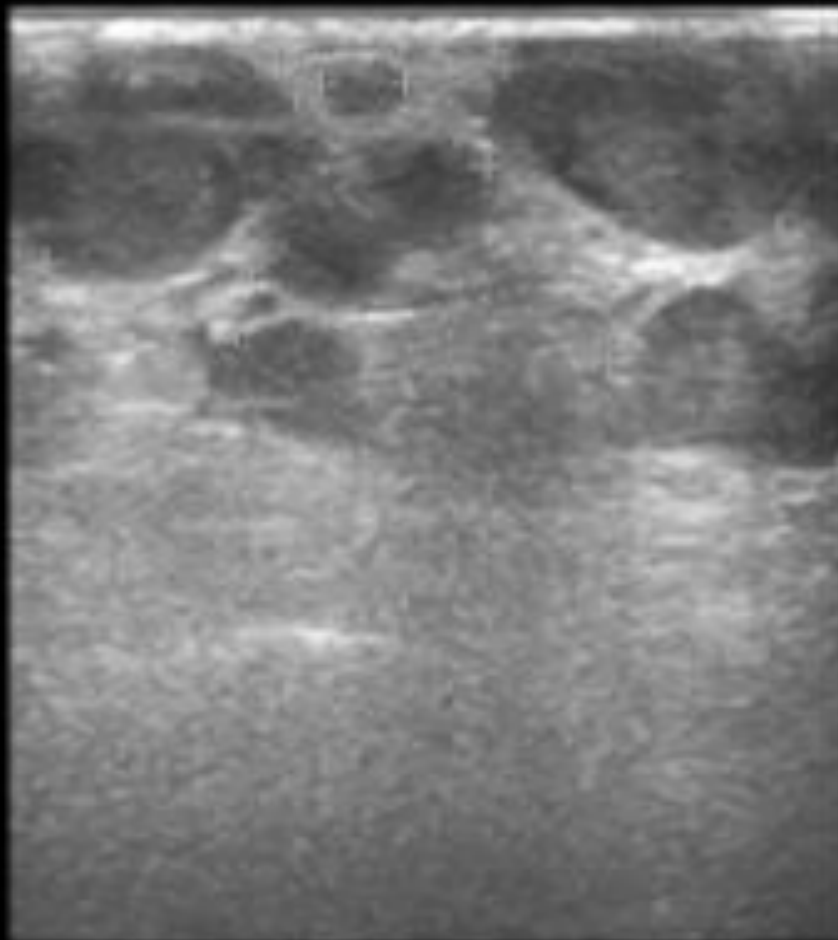
USR 100512-085002

MI 0.8

T1a 0.8

10L

Цитовидная

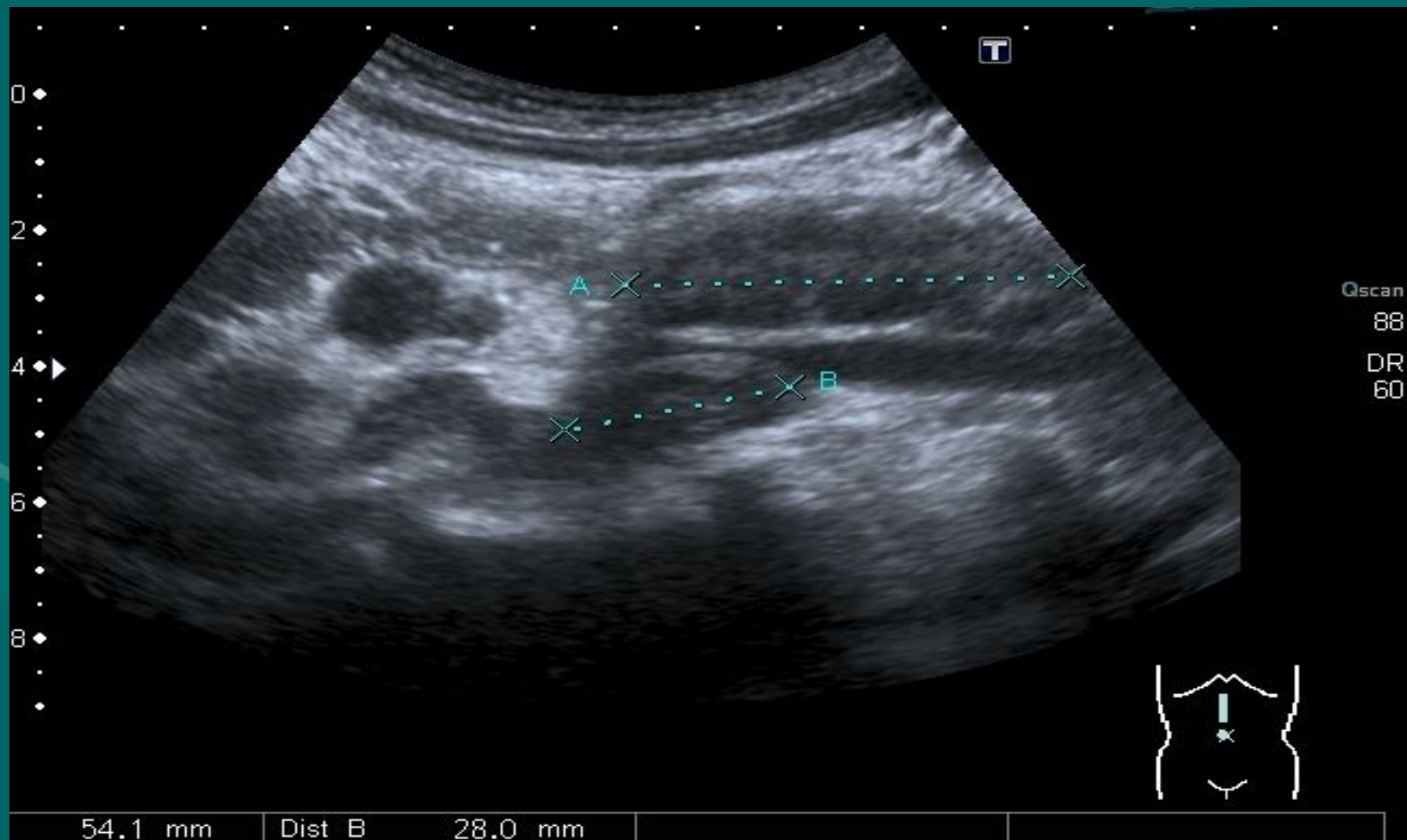


45

В СНВ
Част. 10.0 МГц
Фаз 98
E/A 2/4
Карты A010
H D 5.5 см
DR 72
FR 19 Гц
AO 100 %

H
2"
-
-
4"

| № | Размер |
|-----|---------|
| 1 L | 0.95 cm |
| 2 L | 1.63 cm |
| 3 L | 1.61 cm |
| 4 L | 1.25 cm |
| 5 L | 1.18 cm |



Частота поражения в зависимости от локализации экстранодальной опухоли

Желудок- 39%

Кости- 14 %

Кольцо Вальдейера – 8%

Слюнная железа - 5%

Кожа – 4%

Околоносовые пазухи – 4%

Молочная железа – 4%

Носоглотка-3%

Кишечник -3%

Орбита – 3%

Яичник - 2%

Щитовидная железа – 1%

Матка 1%

Легкое – 1%

Мягкие ткани-1%

печень- <1%

Почка

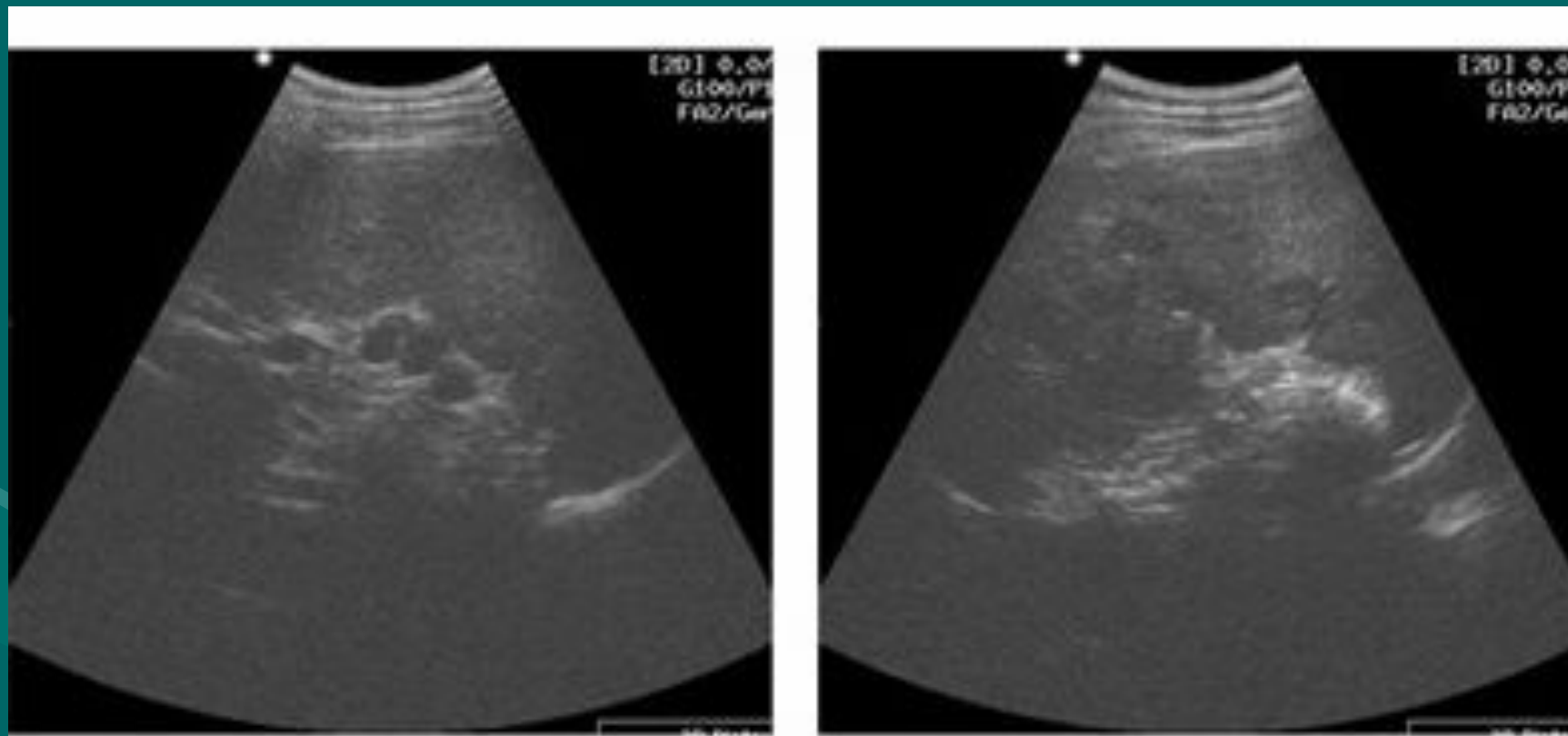
Головной мозг

Трахея

Надпочечник

влагалище

Умеренное увеличение селезенки и множественные очаговые изменения гипоэхогенного неоднородного характера . У ворот селезенки - лимфоузлы.



Эндоскопическое исследование ЖКТ

- Лимфома составляет 1-5 % всех злокачественных заболеваний желудка
- Диагностировать же эту патологию на ранней стадии, до перехода ее из низко в высоко злокачественную форму крайне важно для дальнейшего прогноза
- В настоящее время основную роль в развитии MALT-омы отводят НР инфекции

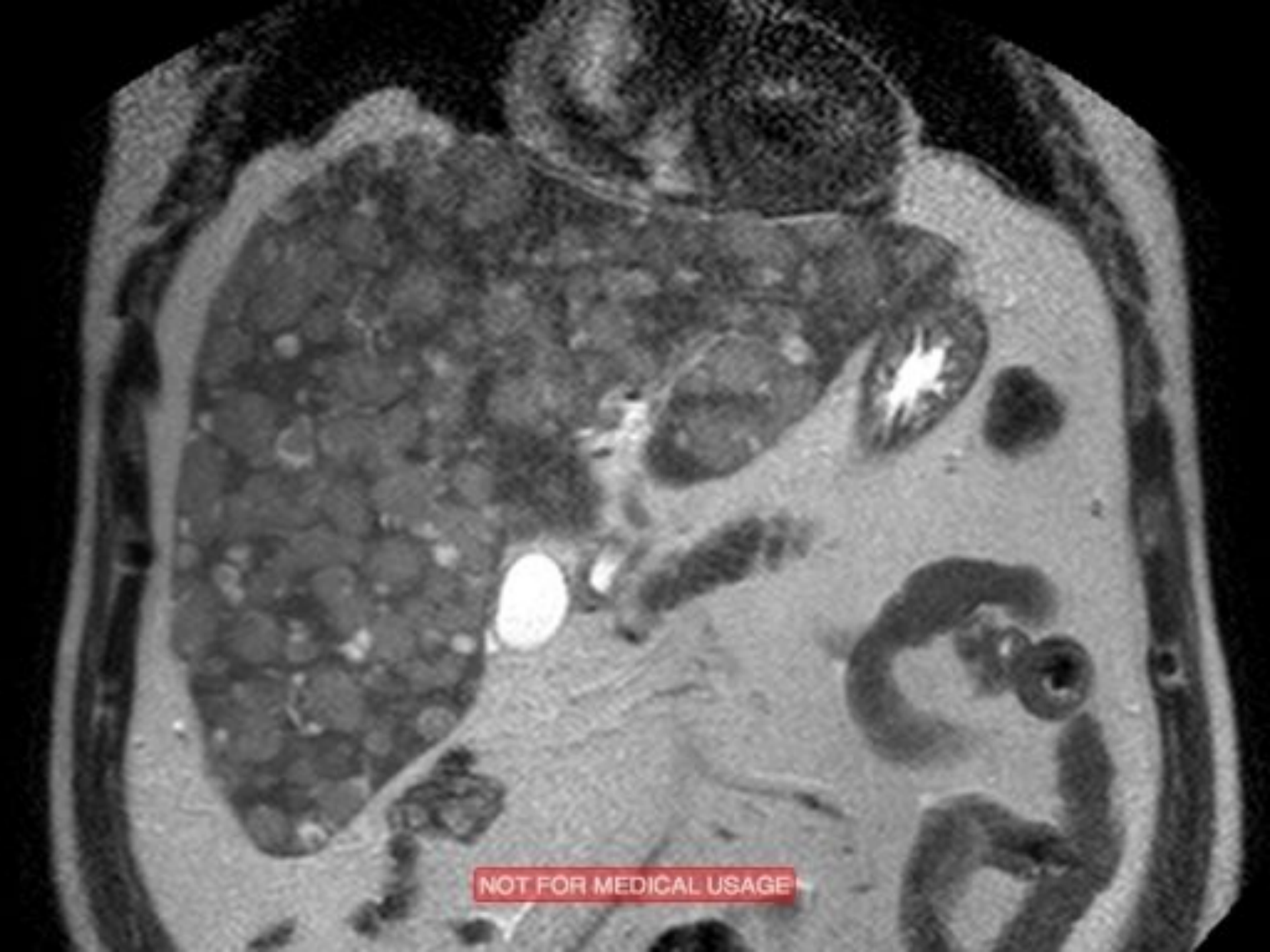


Рис.1 Лимфома желудка.

Компьютерная томография

- КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости, малого таза с двойным контрастированием (болюсное введение омнипака).
- Даже при отсутствии на рентгенограммах грудной клетки отклонений от нормы обязательна КТ, которая позволяет выявить небольшие медиастинальные лимфатические узлы, невидимые на стандартных рентгеновских снимках.
- КТ грудной клетки необходима и при массивном поражении лимфатических узлов средостения, так как позволяет выявить мелкие очаги в легочной ткани и прорастание в мягкие ткани грудной клетки, грудину, плевру и перикард





NOT FOR MEDICAL USAGE



Диагноз злокачественной лимфомы должен основываться на гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата, полученном при биопсии лимфатического узла

- Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга
- ЭКГ и Эхо-КГ
- Эндоскопическое исследование желудка

- **Трепанобиопсия подвздошной кости** (желательно билатеральная) — обязательная процедура, особенно для больных с распространенными стадиями заболевания. Она является единственным методом, подтверждающим или исключаящим специфическое поражение костного мозга.

Выбор лечебной стратегии

- Морфоиммунологический вариант опухоли
- Клинические особенности
- Этап развития болезни

Лечение

- Противоопухолевая лекарственная терапия : химиотерапия, таргетная терапия
- Лучевая терапия

Rituximab- анти-CD20 МКА (Мабтера)

Первое моноклональное антитело
с противоопухолевым эффектом
(1997г.)

Мабтера: структура

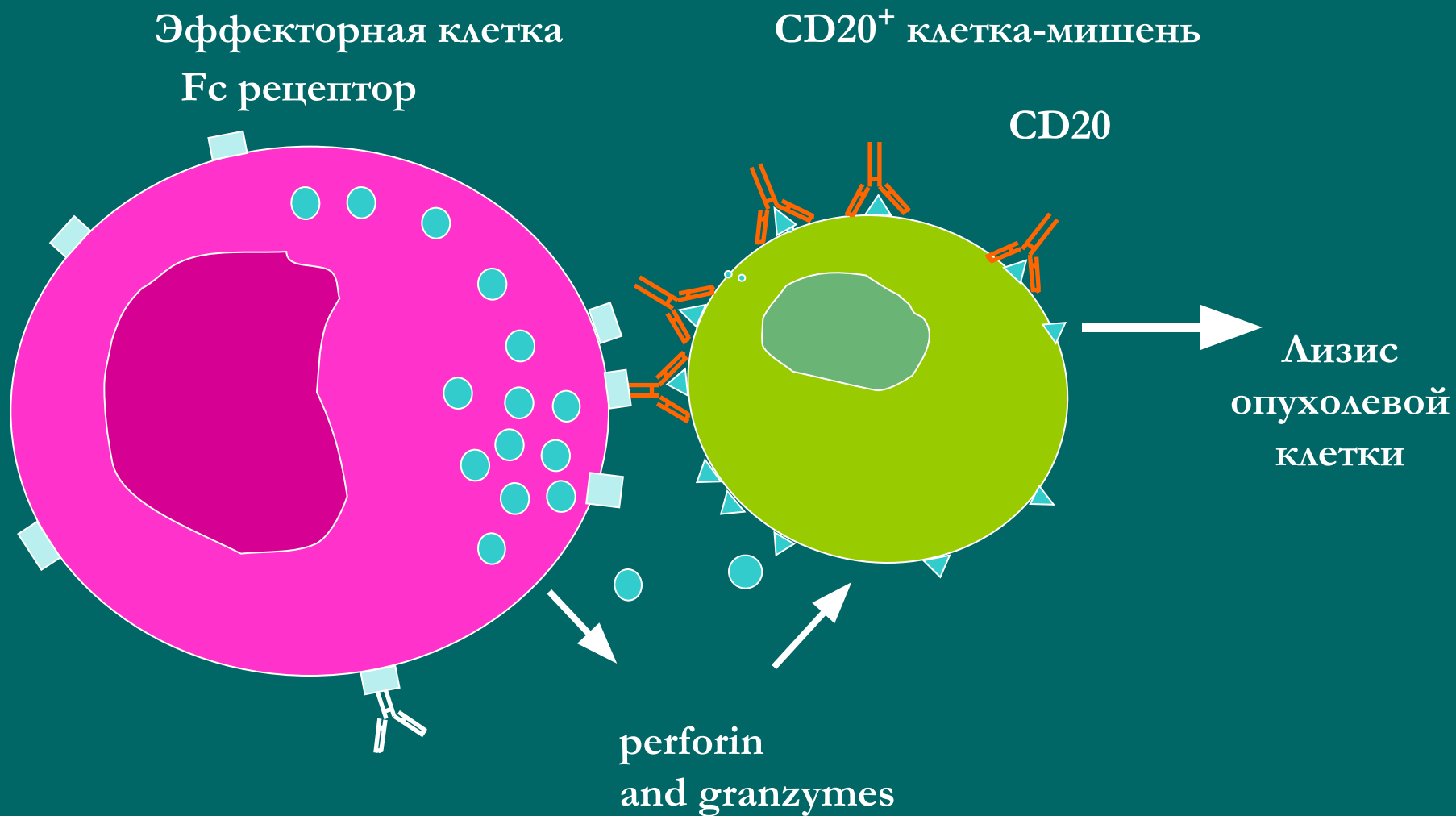
Химерное человеческо-мышиное CD20 антитело



Variable region: murine IgG1 kappa anti-CD20

Constant region: human IgG1 heavy chain and kappa light chain

Антитело-зависимая ЦИТОТОКСИЧЕСТЬ



Доказано преимущество включения Ритуксимаба терапию НХЛ

- При разных вариантах НХЛ:

1. ДККЛ
2. Фолликулярная
3. Мантийноклеточная
4. MALT-экстранодальная

- На разных этапах болезни:

1. Индукция
2. Консолидация
3. Поддержка

Благодарю за внимание !!!

