

**Дифференциальная диагностика
лимфопролиферативного синдрома.
Лимфома Ходжкина. Хронический лимфолейкоз.
Волосатоклеточный лейкоз. В- и Т-клеточные
неходжкинские злокачественные лимфомы. Синдром
Рихтера. Современные критерии диагноза и стандарты
программной терапии. Таргетная терапия лимфом
(противоопухолевые моноклональные антитела и др.)**

лекция для студентов VI курса лечебного
факультета

ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ

- рассмотреть вопросы клинической картины, диагностики, дифференциального диагноза и терапии лимфопролиферативных заболеваний

Задачи лекции

1. Дать понятие лимфопролиферативного синдрома.
2. Рассмотреть синдром лимфоаденопатии.
3. Рассмотреть современные критерии диагноза и клиническую картину лимфопролиферативных заболеваний.
4. Получить представление о современной терапии лимфоидных неоплазий.

Лимфопролиферативный синдром

- симптомокомплекс, объединяющий все клинические, физикальные и параклинические синдромы, причиной которых является **гиперплазия лимфоидной ткани** в лимфоидных (центральных и периферических органах лимфопоэза) и нелимфоидных органах.

Клиника лимфопролиферативного синдрома:

1. синдром лимфаденопатии (увеличение одного или

нескольких лимфатических узлов);

2. синдром спленомегалии (увеличение селезенки за счет гиперплазии лимфоидной ткани белой пульпы);

3. синдром тканевой лимфоидной пролиферации вне

лимфоидных органов (кожа, ЦНС, ЖКТ, легкие, серозные оболочки, молочные железы, яички, печень и др.);

4. гематологический синдром лимфоидного

гиперлейкоцитоза (в гемограмме: лейкоцитоз с абсолютным преобладанием лимфоидных клеток

Синдром лимфаденопатии — одиночное (локальное), регионарное или генерализованное увеличение лимфатических узлов.

В соответствии с определением пропедевтики внутренних болезней, в норме лимфоузлы не видны и не прощупываются.

Лимфаденопатии

(патогенетические типы)

1. Воспалительные (лимфадениты)

- регионарные

- генерализованные

2. Иммунные

- реактивные

- на фоне системных аутоиммунных заболеваний

3. Опухолевые

- метастатические (солидные)

- как проявление системных опухолевых заболеваний

4. Неуточненные

Пропедевтические особенности

1. признаки острого воспаления (проявления острого лимфаденита) - болезненность лимфоузла, покраснение кожи над его поверхностью, местная гипертермия, их подвижность или спаянность с кожей, консистенцию, наличие свищей и характер отделяемого, поиск входных "ворот инфекции" дистальнее регионального лимфаденита.
2. распространенность лимфаденопатии (периферические регионы, лимфоузлы средостения (рентгенография легких, МРТ-томография, лимфоузлы брюшной полости, ворот печени, селезенки, парааортальной зоны (УЗИ, МРТ и др.).

3. пораженность лимфоидных и нелимфоидных органов и систем (селезенка, печень, костный мозг (гемограмма, миелограмма, тепанобиопсия), кожа, ЖКТ (ФГДС,ФКС), кости).

4. наличие общих признаков интоксикации:

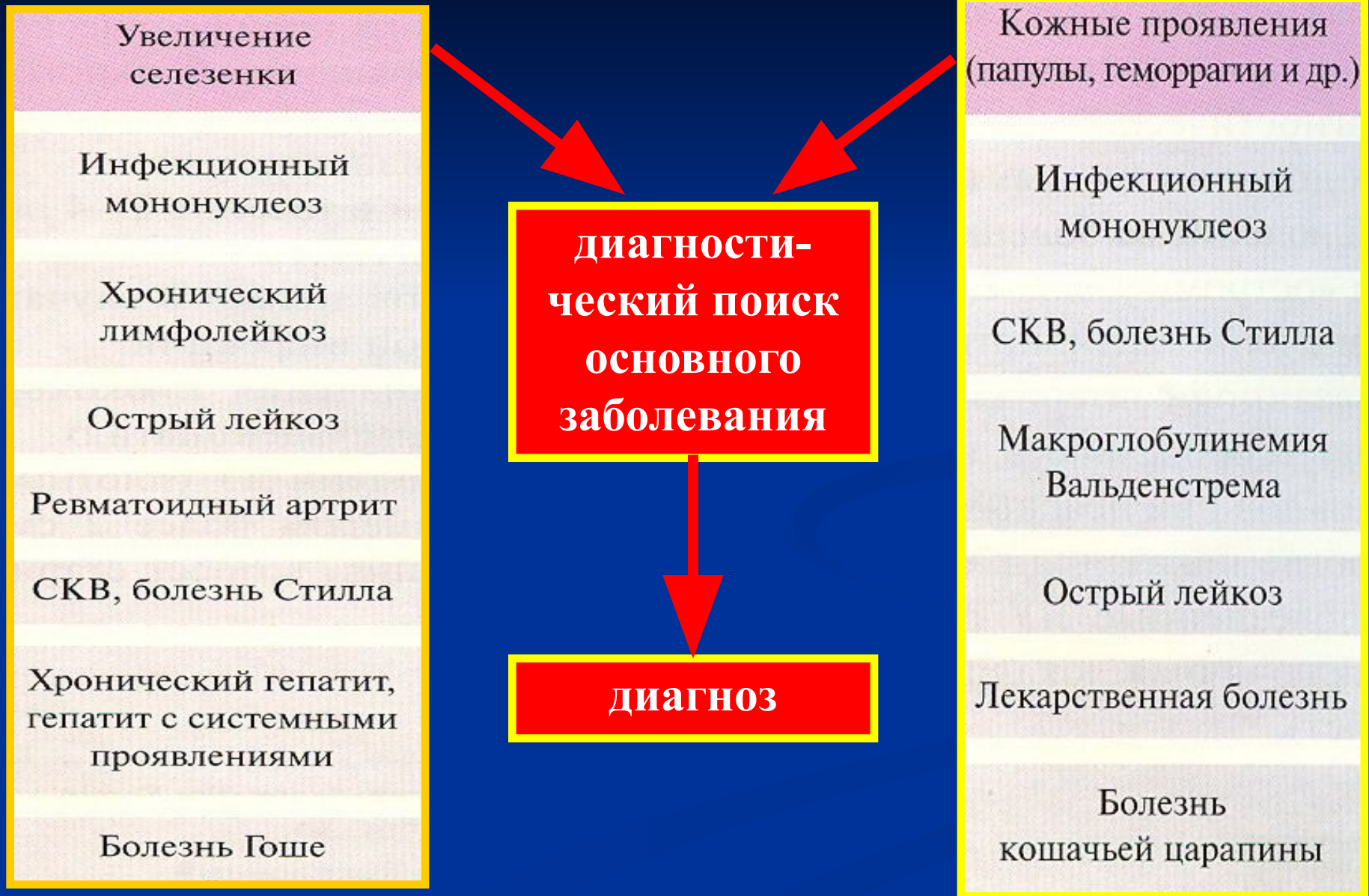
- клинических: лихорадка, похудание (на 7-10кг в течении месяца), генерализованный или локальный кожный зуд (без проявлений аллергии, сыпи), проливной (профузный) ночной пот

- **клинико-лабораторных: повышение уровня белков активной фазы, ускоренная СОЭ, увеличение уровня общего белка за счет иммуноглобулинов (выявление парапротеина - М-градиент при электрофорезе), уровень ЛДГ**

5. тщательный сбор анамнеза (в т.ч. инфекционного), учет предыдущей терапии (эффект антибиотиков, противовоспалительных средств и т.д.)

6. данные пункционной и операционной биопсии лимфоузла (в том числе при торакотомии, лапаротомии или лапароскопии).

Дифференциальная диагностика лимфаденопатий: дополнительные признаки



Классификация лимфом. ВОЗ 2008.

В-клеточные опухоли

Из предшественников В-клеток:

В-лимфобластная лимфома /лейкоз из клеток-предшественников (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников).

Из периферических (зрелых) клеток

В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов

В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Лимфоплазмоцитарная лимфома

Плазмоклеточная миелома/плазмоцитомы

Волосатоклеточный лейкоз

В-клеточные лимфомы маргинальной зоны

- Мукозо-ассоциированная В-клеточная лимфома маргинальной зоны - MALToma
- Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (+/- моноцитоподобные В-клетки)
 - Селезеночная В-клеточная лимфома маргинальной зоны

Фолликулярная лимфома

- Степень 1
- Степень 2
- Степень 3

Лимфома из клеток мантийной зоны Диффузная В-крупноклеточная лимфома

- Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
- Лимфома с первичным поражением серозных оболочек (primary effusion lymphoma)

Лимфома Беркитта/Лейкемия из клеток Беркитта

Т- и НК-клеточные опухоли

Классификация лимфом. ВОЗ 2008.

Из предшественников Т-клеток

Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (острый лимфобластный лейкоз из Т-клеток предшественников)

Т-клеточные лимфомы из периферических (зрелых) клеток

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Т-клеточный лейкоз из лимфоцитов с гранулами

Агрессивный НК-клеточный лейкоз

Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых (HTLV1+)

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип

Т-клеточная лимфома с энтеропатией

Гамма-дельта Т-клеточная лимфома с поражением печени и селезёнки

Т-клеточная панникулитоподобная лимфома подкожной клетчатки

Грибовидный микоз / синдром Сезари

Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/ноль -клеточная, с первичным поражением кожи

Периферическая Т-клеточная лимфома без дополнительных характеристик (not otherwise charact)

Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома

Анапластическая крупноклеточная лимфома, Т/ноль-клеточная, первично-генерализованный тип

Лимфома Ходжкина/болезнь Ходжкина

Хронический лимфолейкоз –
(ХЛЛ) – доброкачественная
опухоль, субстратом которой
являются преимущественно
морфологические зрелые
лимфоциты.

Клиническая картина:

- С-м лимфаденопатии (л/у – шейные, подмышечные, паховые, средостение, брюшная полость).

Консистенция тестоватая, безболезненные, подвижные.

- С-м опухолевой интоксикации (↑ утомляемость, слабость, потливость).
- лимфоцитоз в гемограмме 40-50% (годы).
- Гиперпластический синдром (↑ лимфоцитов до 80-90% → в костном мозге анемия, Тр/пения).
В пунктате костного мозга лимфоцитов > 30%.

Стадии ХЛЛ

1. Начальная

- ❖ л/у 1 – 2-х групп, $L \leq 30-50 \times 10^9/\text{л}$

2. Развернутая

- нарастающий L-оз
- рост л/у
- гепатоспленомегалия
- рецидивирующие инфекции
- аутоиммунные цитопении

3. Терминальная

- ✓ анемия
- ✓ тромбоцитопения
- ✓ злокачественная трансформация – саркомный рост л/у

Диагностика:

1. абсолютный лимфоцитоз в крови
2. > 30% лимфоцитов в пунктате костного мозга (стернальная пункция)
3. диффузная лимфатическая гиперплазия в трепанате (трепанобиопсия)
4. тени Боткина-Гумпрехта в мазке крови.

Осложнения ХЛЛ

1. ↑ чувствительность к инфекциям: пневмонии, флегмоны, herpes zoster, herpes simplex, плевриты
2. аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения.

Лечение ХЛЛ

- ↓ **наблюдай и жди**
- ↓ **лейкеран**
- ↓ **ПХТ - СОР (циклофосфан, онковин = винкристин, преднизолон)**
- ↓ **аналоги пуринов – флюдарабин**
- ↓ **Интерфероны – реаферон, реальдирон, Интрон А, роферон.**

Место неходжкинских злокачественных лимфом в структуре гемобластозов

ГЕМОБЛАСТОЗЫ – ОПУХОЛИ СИСТЕМЫ КРОВИ

**ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ
(ЛЕЙКОЗЫ)**

**АЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ
(ГЕМАТОСАРКОМЫ)**

**ЛИМФОИДНЫЕ
(ЛИМФОМЫ)**

МИЕЛОИДНЫЕ

**ЛИМФОМА ХОДЖКИНА
(ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ)**

**НЕХОДЖКИНСКИЕ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ЛИМФОМЫ**

определение

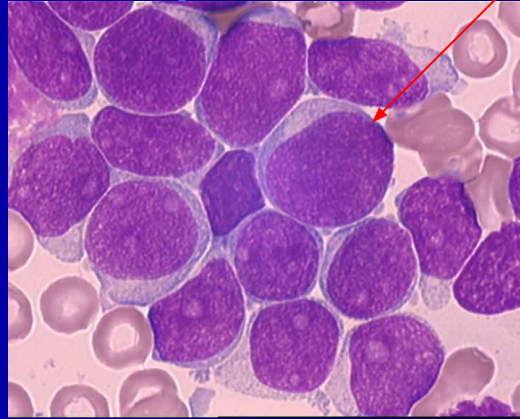
Лимфомы –гемобластозы, опухолевым субстратом которых являются подвергшиеся злокачественной трансформации лимфоидные клетки различных фаз дифференцировки.

Разновидность лимфом, в опухолевом субстрате которых присутствуют классические клетки Березовского-Штернберга-Рида– носят название **лимфомы Ходжкина,**

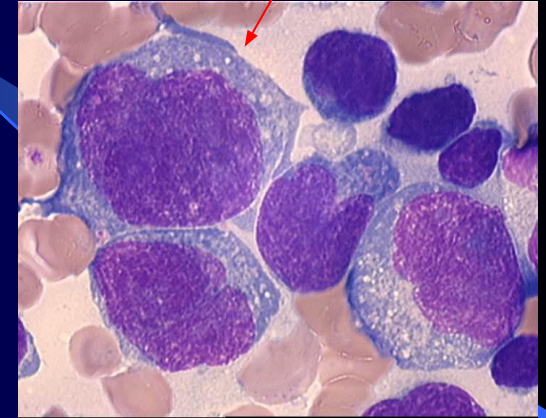
отсутствуют - **неходжкинские злокачественные лимфомы**

Неходжкинские лимфомы:

лимфобласты



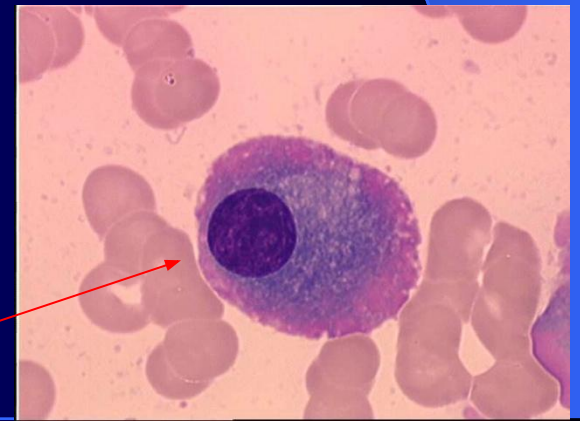
иммунобласты



лимфоциты



плазматические
клетки



субстрат
опухоли

Лимфома Ходжкина:

Клетка
Березовского-
Штернберга-Рида



Структура неходжкинских злокачественных лимфом

структура

**НЕХОДЖКИНСКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ЛИМФОМЫ**

В-клеточные

**В-лимфо-
бластные**

**В-зрело-
клеточные**

**В-мелкоклеточ-
ные**

**В-крупноклеточ-
ные**

парапротеинемические

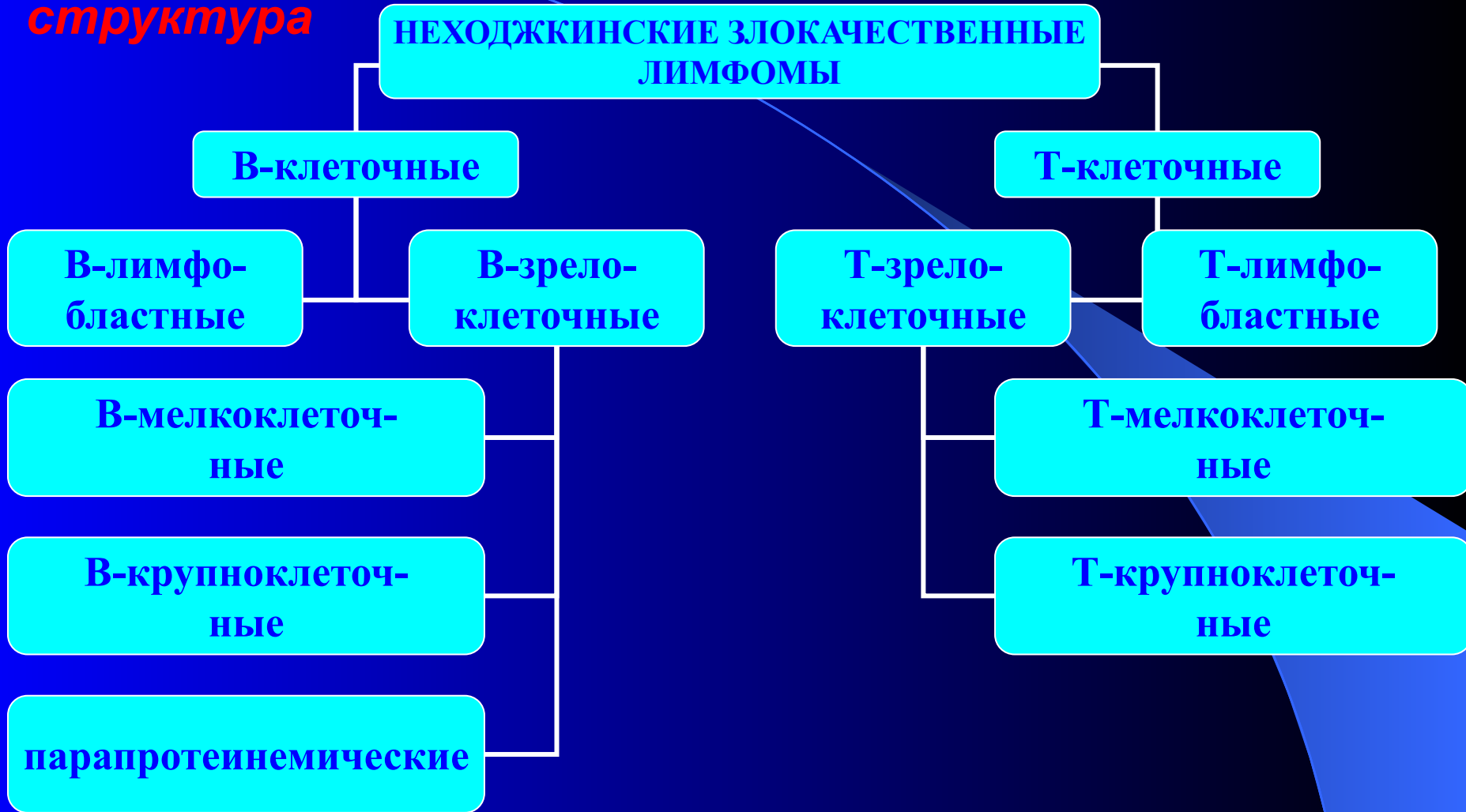
Т-клеточные

**Т-зрело-
клеточные**

**Т-лимфо-
бластные**

**Т-мелкоклеточ-
ные**

**Т-крупноклеточ-
ные**



ВОЗ, 2008 г.

ВАРИАНТЫ «ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА»

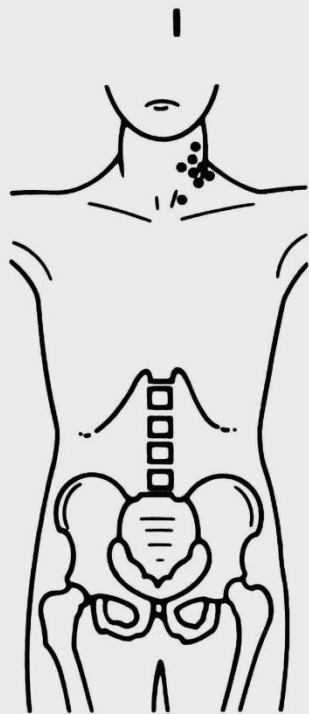
1. Лимфоидное преобладание

2. Классическая Болезнь Ходжкина

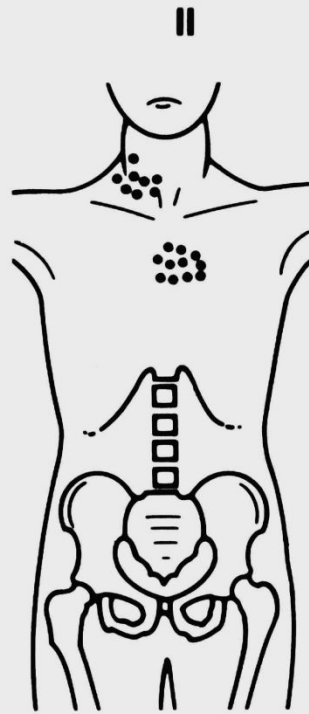
- нодулярный склероз
- смешанно-клеточный
- лимфоидное истощение

- саркома Ходжкина

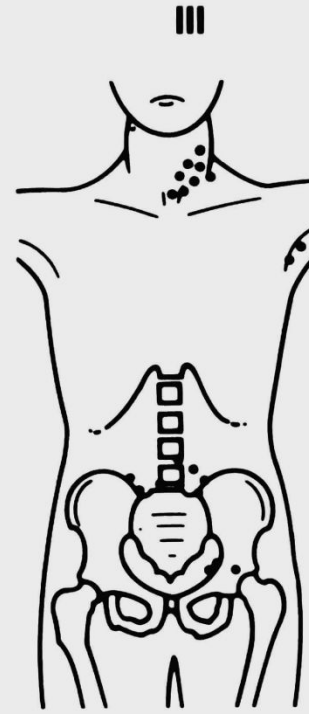
Клиническая классификация (по Ann Arbor 1971 год)



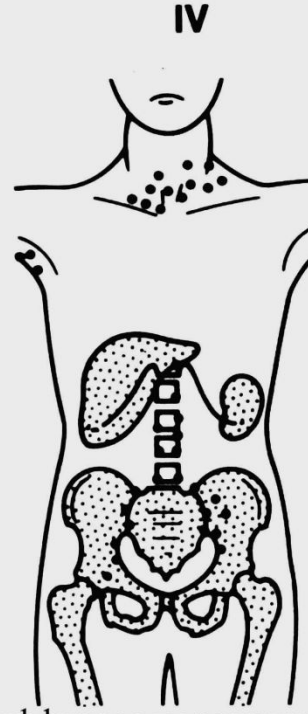
поражение одной области (I стадия) или одной локализации вне лимфоузла (II стадия)



поражение двух областей по одну сторону диафрагмы (II стадия)



поражение областей по обеим сторонам диафрагмы (III стадия)



диффузное поражение одного или более внелимфоидных органов с поражением л/у или без них (IV стадия)

E-экстранодальные поражения S-поражение селезенки

Os-поражение костей H-поражение печени

* поражение печени и костного мозга всегда расценивается как IV стадия

диагностика

1. Биопсия лимфоузла :

- пункционная (ориентировочное исследование)**
- операционная (основное исследование)**

диагностика

- 2. Иммунофенотипирование лимфомных клеток крови и к/м (CD15 и CD 30 при ЛХ, CD20 при НХЗЛ и др.);**
- 3. Рентгенография грудной клетки в 3-х проекциях (прямая и две боковые);**
- 4. Компьютерная томография живота, таза (груди, если не выполнена послойная томография средостения);**
- 5. УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства**

Стратегия лечебных программ

лечение

НХЗЛ и ЛХ:

ХИМИОТЕРАПИЯ

А. ВСЗ (крупноклеточные+мантйноклеточные) –

ПХТ - в соответствии с факторами риска –

СНОР, R-СНОР, СНОЕР, ДНАР

В. НСЗ (мелкоклеточные) – МХТ или протоколы

малой интенсивности - R-FCR, R-CVP, BR

Г. Лимфома Ходжкина – COPP, ABVD,

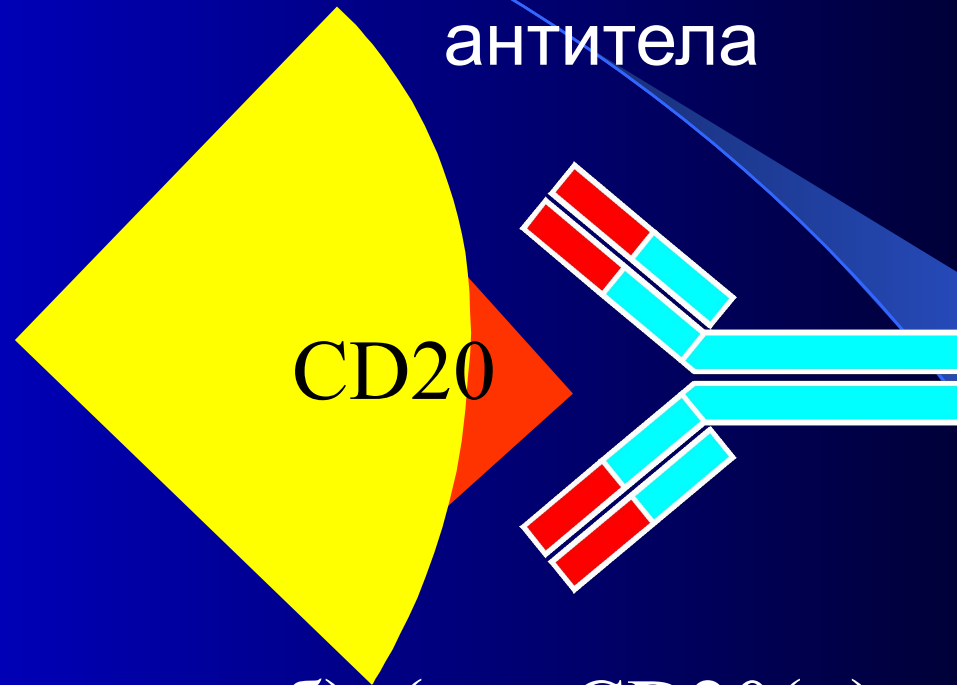
BEACOPP, proMACEcytaBOM + ТГТ

лечение

Новые технологии лечения НХЗЛ: противоопухолевые моноклональные антитела

CD20+ cell

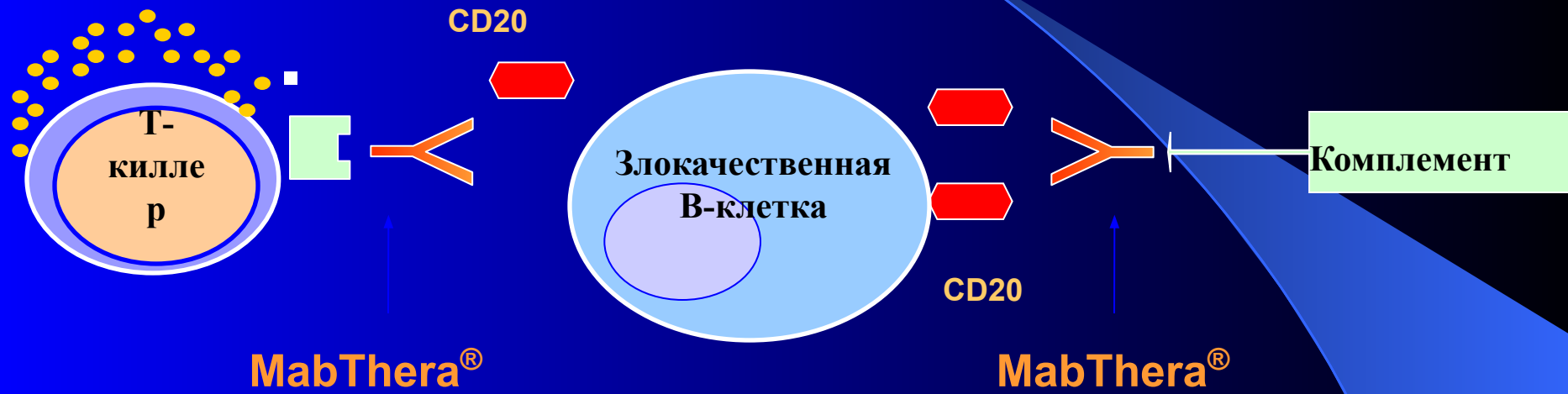
 Human
 Mouse



МабТера (ритуксимаб) (для CD20(+)-лимфом)
375 мг\кв.м в\в 4 инфузии 1 раз в неделю
(монотерапия или в комбинации с ПХТ -
R-СНОР и др.)

лечение

Механизм действия MabThera®



- Индукция апоптоза
- Комплемент-зависимая цитотоксичность
- Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность
- Сенсibilизация клеток опухоли к химиопрепаратам *in vitro*

Reff et al. Blood 1994; 83:
435–445

Выводы

В лекции дано представление о лимфопролиферативных заболеваниях, представлен круг дифференциального диагноза, освещены классификация, критерии диагноза, клиническая картина и современная терапия лимфоидных неоплазий.