

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России)
Кафедра онкологии

**Кулева С. А., Белогурова М. Б., Рогачев М. В.,
Савина В. А., Рязанкина А. А., Донских Р. В.**

Неходжкинские лимфомы у детей

*Учебно-методическое пособие
для обучающихся в системе высшего и дополнительного
профессионального образования*

Санкт-Петербург
2015

УДК 616-006.441-053.2/.6(07)

ББК 55.6я7

Кулева С. А., Белогурова М. Б., Рогачев М. В., Савина В. А. Рязанкина А. А., Донских Р. В. Неходжкинские лимфомы у детей: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. – 2015. – 32 с.

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор В. В. Семиглазов, заведующий кафедрой онкологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебно-методическое пособие используется на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся по теме «Неходжкинские лимфомы у детей». В нем представлена информация об особенностях неходжкинских лимфом у детей и подростков, подробно изложена специфика клинической картины и лечебной тактики в зависимости от иммунофенотипа опухоли.

Учебно-методическое пособие предназначено для обучающихся в системе высшего образования (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

Утверждено
в качестве учебно-методического пособия
Ученым советом ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 8 от « 6 » октября 2015 г.
©Кулева С. А. Коллектив авторов, 2015

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

в/в	– внутривенно
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
Гр	– Грей
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
Е/л	– единица на литр
ККЛ	– крупноклеточная лимфома
КТ	– компьютерная томография
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
м ²	– метр квадратный
мг	– миллиграмм
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НК-клеточная лимфома натуральных (натуральных) киллеров	– лимфома с преобладанием естественных (натуральных) киллеров
НХЛ	– неходжкинская лимфома
ПХТ	– полихимиотерапия
СКВ	– системная красная волчанка
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦНС	– центральная нервная система
ВФМ Франкфурт-Мюнстер	– Berlin-Frankfurt-Münster – Берлин-Франкфурт-Мюнстер
CD дифференцировки	– cluster of differentiation – кластер дифференцировки
Е поражение	– extranodal – экстранодальное поражение
EBV Барра	– Epstein-Barr virus – вирус Эбштейн-Барра
ФАВ Америка-Британия	– French-American-British – Франция-Америка-Британия
⁶⁷ Ga	– радиоактивный нуклид химического

элемента галлия с массовым числом 67

HLA – human leucocyte antigens – человеческие лейкоцитарные антигены

HR – high risk – высокий риск

HTLV-1 – human T-cell lymphotropic virus type 1 – Т-лимфотропный вирус человека типа 1

ILSG – International Lymphoma Study Group – Международная группа по изучению лимфом

IWF – International Working Formulation – Международная рабочая формулировка

Ki-1 – антиген, выделенный на опухолевых клетках

L – типы лимфоидных клеток

NHL – non-Hodgkin's lymphoma – неходжкинская лимфома

p.o. – per os – через рот

REAL – Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms – пересмотренная Европейско-Американская классификация лимфом

t – translocation – транслокация (тип хромосомной мутации)

Tdt – terminal deoxynucleotidyl transferase – терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза

Введение

Неходжкинские лимфомы относятся к группе гемобластозов. Данное понятие объединяет группу злокачественных заболеваний с системным поражением кроветворных клеток. Условно к гемобластозам причисляются лейкозы (с первичной локализацией в костном мозге) и нелейкемические гемобластозы, характеризующиеся опухолью локализацией вне костного мозга (неходжкинские лимфомы и лимфома Ходжкина).

Неходжкинские лимфомы – системные злокачественные опухоли иммунной системы, субстратом которых являются клетки внекостномозговой ткани. Развитие данной опухоли – результат мутаций вследствие нарушения механизмов регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки клеток.

Общая характеристика занятия по теме «Неходжкинские лимфомы у детей»

Изучение темы «Неходжкинские лимфомы у детей» проводится в рамках специальности (раздела) «Детская онкология» на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся в системе высшего (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

Цель занятия

Изучить особенности этиологии, эпидемиологии, клинической картины неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей и подростков. Ознакомить обучающихся с различными иммунофенотипами опухолевого процесса и научить определять специфику клинической картины и лечебной тактики в зависимости от варианта лимфомы.

Форма проведения занятия

Самостоятельная курация больных обучающимися с индивидуальной консультацией преподавателя; клинический разбор больных; участие куратора в разработке плана лечения.

План занятия

1. Эпидемиология.
2. Морфологические черты и иммунофенотип, классификация НХЛ.
3. Особенности НХЛ у детей и подростков.
4. Клинические стадии, особенности клинической картины.
5. Особенности диагностики.
6. Дифференциальная диагностика лимфаденопатий.
7. Неотложные состояния, ассоциированные с НХЛ.
8. Лечебная тактика.

Эпидемиология

В детском возрасте НХЛ занимают 3 место среди всей онкологической патологии [после лейкозов и опухолей центральной нервной системы (ЦНС)], составляя 5-7 %.

Частота заболевания у детей до 15 лет – 1 : 700-750 человек, преобладают мальчики. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу от 3 до 9 лет.

Крайне редко НХЛ встречаются у детей до 3-х лет.

Эпидемиологические исследования дали основание для предположения о возможной вирусной природе некоторых форм НХЛ. Наиболее ярким доказательством вирусной этиологии лимфом является наличие связи между вирусом Эбштейн-Барра (EBV) и лимфомой Беркитта, в основном африканского варианта. Большой интерес представляет связь Т-лимфомы с вирусом HTLV-1, который встречается у населения южного побережья Японии и в некоторых других районах земного шара.

Большое значение в этиологии и патогенезе НХЛ у детей придается нарушениям клеточного и гуморального иммунитета. Частота злокачественных опухолей у больных с иммунодефицитным состоянием в 10 тысяч раз превышает таковую в общей популяции, аналогичной по возрасту.

Морфологические черты и иммунофенотип

В настоящее время существуют несколько гистологических классификаций неходжкинских лимфом. В детской онкологии используется классификация ВОЗ 2008 г. (табл. 1).

Табл. 1

Классификация неходжкинских лимфом

В-клеточные	Т-клеточные или НК-клеточные
<i>Опухоль из В-клеток-предшественников</i> В-лимфобластный лейкоз/лимфома из В-клеток-предшественников	<i>Опухоль из Т-клеток-предшественников</i> Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников (ОЛЛ из Т-клеток-предшественников)
<i>Зрелые (периферические) В-клеточные опухоли</i> Диффузная В-крупноклеточная лимфома Лимфома Беркитта Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома	<i>Зрелые (периферические) Т-клеточные опухоли</i> Анапластическая крупноклеточная лимфома Периферическая Т-клеточная лимфома без дополнительных характеристик, неопределённого типа Редкие Т- и НК-клеточные лимфомы
<i>Лимфома фолликулярная педиатрическая</i>	

Особенности НХЛ у детей и подростков

Более 95 % лимфом у детей и подростков составляют высококачественные варианты с диффузной гистологической структурой.

НХЛ у детей и подростков характеризуются быстрой генерализацией патологического процесса с вовлечением костного мозга, центральной нервной системы и преобладанием экстранодальных локализаций. Опухоль растет так быстро, что 80 % детей поступают в клинику уже в III-IV стадии заболевания.

Высокая митотическая активность определяет хорошую чувствительность НХЛ к цитостатической терапии у детей и подростков.

Клинические стадии НХЛ (S. Murphy, 1980)

I стадия:

поражение одной нодальной или экстранодальной области (E), за исключением средостения и брюшной полости.

II стадия:

а) поражение одной экстранодальной области с вовлечением регионарных лимфатических узлов (IIE);

б) поражение двух и более областей лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы;

в) поражение двух экстранодальных областей с вовлечением регионарных лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы (или без их вовлечения в процесс);

г) первичное поражение желудочно-кишечного тракта (илеоцекальный угол) с вовлечением лимфатических узлов брыжейки (или без их вовлечения).

III стадия:

а) поражение двух отдельных экстранодальных областей по обе стороны диафрагмы (IIIE);

б) поражение двух и более областей лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы;

в) все первичные опухоли средостения;

г) все распространенные поражения брюшной полости и забрюшинного пространства.

IV стадия:

одно из вышеуказанных поражений с вовлечением ЦНС и (или) костного мозга, костей или внутренних органов (печени, почек, легких, плевры, кожи, перикарда, желудка и других органов).

Зрелые В-клеточные НХЛ

Самый частый вариант НХЛ у детей, составляющий 60 % лимфом детского возраста.

Выделяют Беркиттовскую лимфому (ряд авторов называет ее беркиттоподобной, тем самым подчеркивая сходство и некоторые различия с истинной африканской эндемичной лимфомой Беркитта) и лимфому не-Беркиттовского типа.

Лимфома Беркиттовского типа

➤ Опухоль, состоящая из слоя мономорфных лимфоидных клеток с одним или несколькими выпуклыми ядрышками с четким ободком базофильной цитоплазмы. Среди опухолевых клеток рассеяны окрашенные макрофаги, нередко с обломками фагоцитированных ядер. Бледные большие макрофаги на фоне опухолевых клеток с интенсивно синей цитоплазмой нередко создают классическую картину «звездного неба».

➤ Иммунологическое фенотипирование позволило установить, что Беркиттовские лимфомы состоят из злокачественных зрелых В-клеток, активно синтезирующих поверхностные моноклональные иммуноглобулины класса М, и это является главным диагностическим критерием для В-клеточных лимфом. При иммунологическом фенотипировании В-клетки экспрессируют антигены CD10, CD19, CD20, CD22, CD1a, HLA-DR. При цитогенетическом исследовании выявляются характерные транслокации: t(8;14), t(2;8) и t(8;22).

➤ Приблизительно 90 % истинных В-клеточных НХЛ у детей – это Беркиттовские лимфомы.

Не-Беркиттовские лимфомы

➤ Значительно реже диагностируются не-Беркиттовские лимфомы, развивающиеся из клеток герминативных центров лимфоидных фолликулов (центробластная лимфома по Кильской классификации).

➤ Гистологически – это диффузная лимфома из крупных клеток фолликулярных центров.

➤ Иммунологическое фенотипирование и клиническая картина практически идентичны Беркиттовским лимфомам.

Лимфобластные лимфомы

Приблизительно 95 % лимфобластных лимфом развивается из незрелых Т-клеток и экспрессируют иммунофенотипические маркеры Т-дифференцировки: Tdt, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8.

Малый процент случаев (3-5 %) имеет иммунофенотип клеток-предшественников В-ряда (CD19, CD10, Ia, суIgM) с морфологией лимфобластной лимфомы.

При этом типе лимфом морфологическое исследование выявляет маленькие лимфобласты с круглым конволютным ядром, четкими ядерными мембранами, незаметными ядрышками и скудным ободком слабо базофильной цитоплазмы.

Клетки лимфобластной лимфомы морфологически и иммунологически идентичны клеткам при остром лимфобластном лейкозе у детей (т.е. L1-L2 по FAB-классификации).

Цитогенетическое исследование выявляет характерную транслокацию t(11, 14).

Анапластические крупноклеточные лимфомы (АККЛ)

Гетерогенная группа опухолей, сравнительно недавно выделенная в отдельную группу среди НХЛ.

Большинство АККЛ у детей морфологически классифицируются как иммунобластные или диффузные лимфомы, приблизительно 30 % имеют выраженные черты анаплазии (обильная цитоплазма, атипическое дольчатое ядро и выступающие ядрышки, синусоидальная инвазия).

Имунофенотипически АККЛ вариабельны, чаще они зрелого Т-клеточного происхождения.

Интересна подгруппа АККЛ, сейчас известная как анапластическая крупноклеточная лимфома, экспрессирующая Ki-1, или CD30 антиген, имеющая характерные хромосомные поломки t(2; 5) и черты анаплазии.

Этот вариант АККЛ присущ для детской группы пациентов.

Клинические симптомы у больных НХЛ

Анамнез заболевания составляет от нескольких дней до 1 мес.

У больных неходжкинской лимфомой могут наблюдаться симптомы интоксикации (снижение массы тела более чем на 10 %, лихорадка выше 37,5-38°C, потливость); при их наличии к клинической стадии прибавляется символ «Б», а при отсутствии – «А».

Симптомами биологической активности процесса считаются:

- 1) повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выше 500 Е/л;
- 2) повышение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови выше 200 Е/л.

Наличие этих симптомов обозначается символом «б», а отсутствие – «а».

Клиническая картина проявляется симптомокомплексами, которые связаны непосредственно с локализацией и массой опухоли.

Наиболее часто поражаются:

- брюшная полость – 35 % случаев;
- переднее средостение – 27 %;
- Вальдейерово кольцо – 9-12 %;
- периферические лимфатические узлы – 9-12 %;
- кости, орбиты, легкие, спинной и головной мозг – 17 %.

Клиническая картина НХЛ брюшной полости зависит от локализации первичного очага.

Выделяют две формы: поражение мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов и поражение желудочно-кишечного тракта (чаще всего опухоль локализуется в области илеоцекального угла). Симптомы следующие:

➤ Картина кишечной непроходимости, требующей неотложной хирургической помощи.

➤ Боли в животе.

➤ При пальпации в животе определяется крупнобугристая, плотная опухоль больших размеров, асцит.

➤ Иногда заболевание протекает бессимптомно с неинтенсивными болями в животе, похудением, тошнотой, рвотой, потерей аппетита.

➤ Нередко увеличиваются печень и селезенка.

➤ Морфологическим субстратом при абдоминальных локализациях чаще всего являются зрелые В-лимфоциты.

На втором месте по частоте локализации – переднее средостение с поражением внутригрудных лимфатических узлов и вилочковой железы.

➤ Заболевание вначале протекает бессимптомно и обнаруживается случайно во время профилактического обследования.

➤ В дальнейшем у больных появляется кашель, одышка, затрудненное дыхание и глотание, иногда потеря голоса.

➤ На передней грудной стенке выражена венозная сеть. Возникает синдром сдавления верхней полой вены с резким нарушением дыхания, отеком и синюшностью шеи и лица.

➤ Часто развиваются гидроторакс, усугубляющий симптомы дыхательной недостаточности, и гидроперикард, приводящий к тампонаде сердца.

➤ Морфологическим субстратом при НХЛ средостения в большинстве случаев являются предшественники Т-лимфоцитов.

➤ При этом варианте опухоли высока частота поражения костного мозга (30-40 %), оболочек головного и спинного мозга, гонад.

➤ Для данной локализации характерен быстрый ответ на лечение, однако, вследствие высокой пролиферативной активности опухолевых клеток, может наступить ранний рецидив заболевания.

Поражение периферических лимфатических узлов может быть локальным или генерализованным.

➤ Наиболее часто в процесс вовлекаются лимфатические узлы шеи, подчелюстной области и, реже, подмышечные и паховые лимфатические узлы.

➤ Лимфатические узлы плотные (каменистой плотности), безболезненные, на ранних стадиях не спаянные с окружающими тканями, часто сливаются в конгломераты.

➤ У ряда больных отмечается первичное генерализованное поражение периферических лимфатических узлов с наличием увеличенной в размерах селезенки и печени.

➤ При данной локализации опухолевые клетки представлены предшественниками как Т-, так и В-лимфоцитов.

➤ Поражение костного мозга (20 %) и оболочек головного мозга (10 %) встречается реже, чем при медиастинальных и абдоминальных формах НХЛ.

Поражение глоточного (Вальдейерова) кольца.

- Сопровождается «заложенностью» носа, изменением дыхания, ощущением инородного тела при глотании.
- Отмечается увеличение миндалин, свисание опухоли из носоглотки, которая нередко закрывает вход в ротоглотку.
- Опухоль синюшного цвета, бугристая.
- Иногда опухоль прорастает в полость носа с распространением в назальные синусы, основание черепа, орбиту со сдавлением зрительных и других черепно-мозговых нервов.
- При поражении носоглотки часто обнаруживаются увеличенные шейные и подчелюстные лимфатические узлы.
- Поражение костного мозга и ЦНС диагностируются реже, чем при других локализациях.

Поражение мягких тканей.

- Локализуется на волосистой части головы, на передней грудной и брюшной стенках, спине.
- Проявляется в виде папулезных и узловатых образований величиной от горошины до размера грецкого ореха, плотной консистенции синюшно-красноватого цвета с возможным изъязвлением на поверхности.
- Очень редко опухоль может возникать в молочных железах, яичке, яичниках.

Поражение ЦНС может встречаться при любой локализации лимфомы и представлено инфильтрацией мозговых оболочек, черепно-мозговых нервов, внутричерепной опухолью с наличием следующих симптомов: головная боль, нарушение зрения и слуха, парезы и параличи.

Первичное поражение костей встречается редко (2-4 %), при этом поражаются кости таза, лопатки, трубчатые кости с наличием различных размеров участков разрежения костной структуры и оссалгий.

Диагностика НХЛ у детей и подростков

Диагностические исследования необходимо проводить до начала специального лечения в максимально короткие сроки, т.к. особенностью детских НХЛ является быстрый прогрессирующий рост опухоли.

Физикальный осмотр с оценкой жалоб (лихорадка, болевой синдром и симптомы интоксикации, геморрагический синдром, размеры и характеристика всех групп лимфатических узлов, костные боли и суставной синдром, нарушения дыхания, гепатоспленомегалия, состояние яичек, неврологический статус, при выявлении пальпируемой опухоли – её локализация и характеристики).

Лабораторные методы (общие анализы крови, мочи, биохимический анализ крови с оценкой функции почек, печени, определением мочевого кислоты, электролитов, ЛДГ, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора).

К обязательным исследованиям относятся проведение пункции и биопсии опухолевого образования, пораженных лимфатических узлов с осуществлением комплексного морфологического исследования и иммунологического типирования для уточнения варианта лимфомы.

Если состояние больного крайне тяжелое, то диагноз может быть установлен с использованием менее инвазивных методов: чрескожная аспирационная биопсия периферических лимфатических узлов или больших опухолевых масс.

Исследование костного мозга их 2-4-х точек с подсчетом миелограммы.

Исследование спинномозговой жидкости с оценкой клеточного состава, определением содержания белка и глюкозы.

Исследование плевральной или асцитической жидкости с качественной и количественной оценкой цитоза и проведением иммуно-

фенотипического и цитогенетического исследований опухолевых клеток.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и таза с оценкой состояния печени, селезенки, забрюшинных лимфатических узлов, почек и других органов.

Электрокардиография, эхокардиография.

КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

МРТ головного и спинного мозга (по показаниям).

Радиоизотопное исследование, в т.ч. скintiграфия с ^{67}Ga (препаратом, тропным к лимфоидной ткани).

Консультации отоларинголога, офтальмолога, невропатолога, гинеколога и др. специалистов (по показаниям).

Критерии поражения ЦНС

Наличие 5 и более опухолевых клеток при цитологическом исследовании ликвора (ликвор с примесью крови не рассматривается в качестве доказательства первичного поражения ЦНС).

Опухолевые образования в головном мозге или мозговых оболочках по данным КТ/МРТ.

Парезы/параличи черепно-мозговых нервов даже при отсутствии опухолевых клеток в ликворе и внутримозговых образований по данным КТ/МРТ.

Поражение глаз и зрительных нервов.

Дифференциальный диагноз

Инфекционные заболевания:

- инфекционный лимфаденит (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные, микобактериальные);
- реактивный лимфаденит (панариций, острый тонзиллит, рожистое воспаление).

Иммунопролиферативные заболевания:

- системные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Стилла);
- поствакцинальные заболевания;
- лекарственные заболевания (фенитоин, препараты золота);
- саркоидоз.

Дисметаболические заболевания:

- болезни накопления (болезнь Гоше, Нимана-Пика);
- амилоидоз.

Эндокринопатии:

- заболевания щитовидной железы;
- заболевания надпочечников.

Основные рекомендации по ведению больных с лимфаденопатией

Физикальное обследование больного с выявлением дополнительных признаков (наличие воспалительных процессов, гипертермия, болевой синдром).

Обязательное исследование периферической крови при первичном обращении больного.

При быстром увеличении лимфатических узлов – наблюдение за больными в течение 2-4 нед.

В случаях доказанной бактериальной инфекции – назначение антибактериальной терапии.

При неясных лимфаденопатиях нецелесообразно назначение глюкокортикоидов.

При наличии плотных, безболезненных лимфатических узлов размером более 2 см², надключичной локализации патологического процесса показана биопсия (пункционная, инцизионная или эксцизионная) лимфатических узлов.

Неотложные состояния, ассоциированные с НХЛ

Кишечная непроходимость, синдром «острого живота», связанные с кровотечением, инвагинацией, перфорацией кишки, требуют квалифицированного немедленного хирургического контроля, определения показаний и проведения оперативного вмешательства в комплексе с адекватными сопроводительными мероприятиями, включая антибактериальную и заместительную терапию.

Синдром верхней полой вены с выпотным плевритом, перикардитом: больной находится в критическом состоянии, проведение инвазивных процедур сопряжено с угрозой для жизни.

При наличии плеврального выпота его следует осторожно удалить под местным наркозом.

Дренажную жидкость необходимо использовать для диагностического анализа.

Следует немедленно начать циторедуктивную профазу (преднизолон 60 мг/м²/сут в течение 5 дней и циклофосфамид 100 мг/м²/сут 1-2 дня).

После стабилизации клинического состояния возобновить диагностические процедуры (костномозговая и люмбальная пункции, биопсия опухоли).

Синдром острого лизиса опухоли, развитие острой почечной недостаточности (олигоанурия с обструкцией мочевыводящих путей, расширением почечных лоханок, уратной или кальциефосфатной нефропатией).

Профилактика:

аллопуринол (10 мг/кг/сут), адекватная инфузионная терапия (3 л/м² 0,9 % раствор NaCl и 5 % р-р глюкозы в соотношении 1:1) с защелачиванием раствором соды (40-80 ммоль/м²) под контролем диуреза и плановым назначением мочегонных препаратов (лазикс 1-10 мг/кг/сут).

При нарастании содержания калия/фосфатов в крови, развитии мочекишечной нефропатии необходимо увеличить объем инфузии до 5 л/м² с обеспечением режима форсированного диуреза.

При гиперкалиемии (K – 6,0 ммоль/л и более), развитии олигурии, полной обструкции мочевыводящих путей – гемодиализ (или другие методы экстракорпоральной очистки).

При изменениях на ЭКГ, обусловленных гиперкалиемией, использовать глюконат кальция 10 % 0,5-2 мл/кг в/в медленно и раствор соды 2 ммоль/кг – в/в капельно в течение 30-60 мин.

Развитие парезов и параличей

Циторедуктивная терапия (кортикостероиды и циклофосфамид, при наличии технических возможностей допускается низкодозное (1,5-2,0 Гр) локальное облучение), иногда с целью декомпрессии может потребоваться нейрохирургическое вмешательство (консультация невролога, нейрохирурга).

Лечение

Современные программы лечения неходжкинских лимфом у детей основаны на индивидуальном подходе с учетом различных морфологических и клинических вариантов заболевания.

При I и II стадиях заболевания применяется менее интенсивная химиотерапия.

Различия программ лечения зависят от иммунологического исследования (лимфобластные лимфомы, зрелая В-клеточная лимфома, АККЛ).

При всех морфологических и иммунологических вариантах НХЛ у детей обязательна профилактика поражения ЦНС.

При интенсивной программной полихимиотерапии НХЛ у детей лучевая терапия не показана.

Полихимиотерапия проводится на фоне комплекса адекватной сопроводительной и заместительной терапии.

Лечение зрелых В-клеточных лимфом

Для лечения зрелоклеточных В-НХЛ используются более жесткое, но менее продолжительное лечение с использованием высокодозной полихимиотерапии (рис. 1).

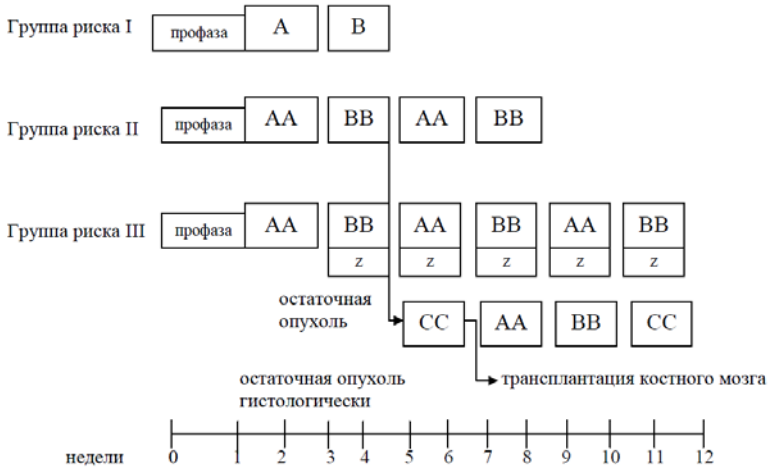


Рис. 1. Протокол NHL-BFM для лечения зрелых В-клеточных лимфом

Лечение проводится короткими интенсивными курсами, количество которых зависит от группы риска и колеблется от 2 до 6.

Основными в лечении зрелых В-НХЛ являются высокодозный метотрексат, цитозар и циклофосфамид.

Лучевая терапия для лечения зрелоклеточной В-лимфомы не показана и не используется в связи с ее неэффективностью при этом варианте опухоли.

Проводится стратификация больных по группам риска.

При В-клеточной опухоли кроме стадии заболевания учитываются результаты операции – полное или неполное удаление опухоли с

оценкой ее массы и уровня ЛДГ.

➤ I группа риска – I-II стадии заболевания, первичная опухоль полностью удалена, размеры опухоли менее 5 см, отсутствие симптомов интоксикации и повышения показателей биологической активности.

➤ II группа риска – стадия II Аб или Бб, III Аа, первичная опухоль не удалена или удалена не полностью, имеются следующие признаки:

- только экстраабдоминальное поражение;
- интраабдоминальная локализация, показатели ЛДГ не превышают удвоенные нормальные значения.

➤ III группа риска – стадия II, нерезецированная опухоль, III и IV стадии и наличие одного из признаков:

- увеличение ЛДГ более чем в 2 раза;
- поражение ЦНС;
- поражение костного мозга;
- мультифокальное поражение костей;
- острый В-лейкоз (более 25 % бластов в костном мозге).

При инициальном поражении ЦНС больным после блока АА при наличии технических возможностей после имплантации резервуара Оммаи терапия продолжается блоками ВВz-AAz-ВВz-AAz-ВВz с интравентрикулярными введениями цитостатиков.

При невозможности имплантации резервуара Оммаи проводится эндолумбальная терапия (по 2-3 введения в течение одного блока в полной возрастной дозе трех препаратов, кроме введений на блоке СС).

В последних версиях протокола для терапии зрелых В-клеточных лимфом (CD20 положительных) в программы введен таргетный препарат (антитело против антигенов опухолевых клеток) – ритуксимаб (мабтера, Хоффманн-Ла Рош, Швейцария) – химерный человеческий иммуноглобулин G1.

Мабтера в дозе 375 мг/м² вводится в/в инфузией (в течение 6-8 час) после циторедукции за 12 часов до первых 4-х блоков ПХТ.

Пример одной из схем лечения:

Блок А

Дексаметазон – 10 мг/м², р. о., 1-5 дни;
Винкристин – 1,5 мг/м² (макс – 2 мг), в/в, струйно, в 1 день;
Метотрексат – 500 мг/м², в/в, капельно, в 1 день в течение 24 часов;
Ифосфамид – 800 мг/м², в/в, капельно, 1 час, в 1-5 дни, на фоне введения MESNA;
Вепезид – 100 мг/м², в/в, капельно, 1 час, в 4 и 5 дни;
Цитозар – 150 мг/м², в/в, капельно, 1 час, 4 введения с интервалом 12 часов, в 4 и 5 дни;
Метотрексат – 6-12 мг + цитозар – 16-30 мг + преднизолон – 4-10 мг, эндолюмбально, в 1 день.

Лечение лимфобластных лимфом из Т- и В-предшественников

Длительный, непрерывный (в течение 2 лет) курс лечения (рис. 2).

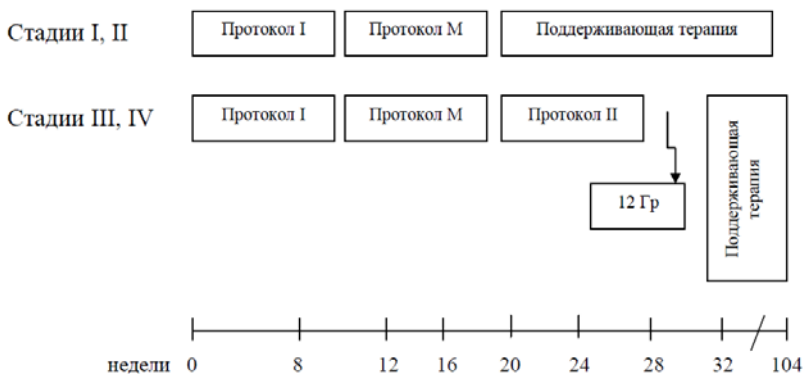


Рис. 2. Протокол NHL-BFM для лечения лимфобластных лимфом из Т- и В-предшественников

Основными препаратами являются:
винкристин,
антрациклиновые антибиотики,
L-аспарагиназа,
антиметаболиты (6-меркаптопурин, метотрексат).

Различия в программе лечения зависят только от стадии заболевания.

Поддерживающая терапия проводится в течение 1,5 лет.

Для профилактики и лечения поражения ЦНС применяют эндолюмбальную химиотерапию и облучение головного мозга (СОД 12 Гр).

При отсутствии ремиссии на 33-й день индукционной полихимиотерапии (I протокола) больной переводится в группу высокого риска с переходом на интенсифицированные короткие курсы полихимиотерапии (общим количеством 6) без редукции доз цитостатиков с четким соблюдением сроков лечения, не превышающих 21 день.

Пример одного из циклов лечения
больных группы высокого риска:

Блок HR-I

Дексаметазон – 20 мг/м², в/в, в 1-5 дни;

Винкристин – 1,5 мг/м² (макс – 2 мг), в/в, струйно, в 1 и 6 дни;

Метотрексат – 1000-5000 мг/м², в/в, капельно, в 1 день в течение 24 часов;

Цитозар – 2000 мг/м², в/в, капельно, 1 час, 2 введения с интервалом 12 часов в 5 день;

6-Меркаптопурин – 100 мг/м², р.о., в 1-5 дни;

L-аспарагиназа – 10000 Ед, в/в, капельно, 1 час, в 5 день;

Метотрексат – 6-12 мг + цитозар – 16-30 мг + преднизолон – 4-10 мг, эндолюмбально, в 1 день.

Лечение анапластической крупноклеточной лимфомы

Используется полихимиотерапия, подобная протоколу для зрелоклеточной В-лимфомы.

Отличительной особенностью протокола для данного варианта лимфомы является стратификация на группы риска:

- группа риска К1 – I-IIР (с полной резекцией) стадии заболевания; профаза-А-В-А.
- группа риска К2 – IIIR-III стадии; первичная опухоль не удалена или удалена не полностью; профаза-А-В-А-В-А-В.
- группа риска К3 – IV стадия, множественные поражения костей; профаза-АА-ВВ-СС-АА-ВВ-СС.

Диспансерное наблюдение

Динамическое наблюдение проводится в течение не менее 3-х лет после завершения лечебной программы.

В первые 3 месяца пациент обследуется каждый месяц, в последующие 9 месяцев – каждый квартал и в последующие годы – раз в полгода.

Обследование включает:

- осмотр пациента с оценкой жалоб,
- анализы крови (клинический и биохимический) с определением ЛДГ,
- УЗИ очагов первичного поражения,
- рентгенограмм грудной клетки,
- по показаниям используются КТ/МРТ.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выберите правильные ответы:

1. В каком возрасте наиболее часто диагностируются неходжкинские лимфомы у детей:
 1. 0-3 лет
 2. 3-9 лет
 3. 5-15 лет
 4. 15-18 лет

2. Какая форма НХЛ встречается у детей наиболее редко:
 1. Лимфобластные
 2. Беркиттоподобные
 3. Крупноклеточные

3. Наиболее ярким доказательством вирусной природы лимфом является наличие связи между лимфомой Беркитта и вирусом:
 1. Эбштейн-Барр
 2. Аденовирус
 3. Цитомегаловирус
 4. Коксаки

4. Цитологическим субстратом лимфомы Беркитта являются:
 1. Лимфобласты
 2. В-лимфоциты
 3. Т-лимфоциты
 4. Монобласты

5. Ki-1 лимфомы экспрессируют:
 1. CD-19
 2. CD-20
 3. CD-22
 4. CD-30

6. Отличительной особенностью НХЛ у детей является:
 1. Агрессивный рост
 2. Длительный анамнез
 3. Наличие заболевания в поколениях
 4. Резистентность к полихимиотерапии

7. Наиболее частая локализация поражения при НХЛ:
 1. Лимфоглоточное кольцо
 2. Брюшная полость
 3. Периферические лимфатические узлы
 4. Лимфатические узлы средостения

8. При локализации процесса в брюшной полости наиболее часто поражаются:
 1. Мезентериальные лимфатические узлы
 2. Забрюшинные лимфатические узлы
 3. Илеоцекальный угол
 4. Восходящий отдел тонкой кишки

9. Поражение лимфатических узлов средостения сопровождается:
 1. Рвотой
 2. Одышкой
 3. Гиперемией лица и шеи
 4. Болями за грудиной

10. Вовлечение плевры при поражении лимфатических узлов средостения наблюдается у:
 1. 10 %
 2. 25 %
 3. 40 %
 4. 60 %

11. Для какой локализации поражения наиболее характерно вовлечение в процесс костного мозга, ЦНС:
 1. Лимфоглоточное кольцо
 2. Брюшная полость

3. Периферические лимфатические узлы
4. Лимфатические узлы средостения

12. Для пораженных периферических лимфатических узлов характерно:

1. Формирование конгломератов
2. Резкая болезненность при пальпации
3. Каменистая плотность
4. Синюшность кожи над ними

13. Частота встречаемости первичного поражения костей при НХЛ:

1. 0,2-0,5 %
2. 1,0-2,0 %
3. 2,0-4,0 %
4. 5,0-10,0 %

14. Больной с наличием специфического плеврита может быть отнесен к стадии:

1. II
2. III
3. III E
4. IV

15. Лечение неходжкинских лимфом у детей проводится по программе:

1. NHL-BFM
2. NB
3. HIT
4. SIOP

16. КТ/МРТ областей инициального поражения при Т-клеточной лимфоме проводится на:

1. 8 день
2. 15 день
3. 22 день
4. 33 день

17. Профилактика и лечение поражения ЦНС проводится интратекальным введением:

1. Циклофосфана
2. Метотрексата
3. Доксорубицина
4. Винкристина

18. Поддерживающая терапия проводится при:

1. В-клеточных лимфомах
2. Лимфобластных лимфомах

19. В случае специфического поражения ЦНС доза ЛТ составляет:

1. 12 Гр
2. 18 Гр
3. 24 Гр
4. 40 Гр

20. Показанием для проведения высокодозной полихимиотерапии является:

1. IV стадия
2. Рецидив
3. Отсутствие полной ремиссии на 33 день протокола
4. Возраст до 5 лет

Эталоны ответов:

- | | |
|-----------------|------------|
| 1 – 2; | 11 – 4; |
| 2 – 3; | 12 – 1, 3; |
| 3 – 1; | 13 – 3; |
| 4 – 2; | 14 – 4; |
| 5 – 4; | 15 – 1; |
| 6 – 1; | 16 – 4; |
| 7 – 1, 2, 3, 4; | 17 – 2; |
| 8 – 1, 2, 3, 4; | 18 – 2; |
| 9 – 2; | 19 – 1; |
| 10 – 3; | 20 – 3. |

Список рекомендуемой литературы

1. Вейнер М. А., Кейро М. С. Секреты детской онкологии и гематологии. – М.: Бином, Диалект, 2008 – 272 с.
2. Детская онкология: национальное руководство / под ред. М. Д. Алиева, В. Г. Полякова, Г. Л. Менткевича, С. А. Маяковой. – М.: РОНЦ, 2012. – 684 с.
3. Детская онкология: руководство для врачей / под ред. М. Б. Белогуровой. – СПб.: СпецЛит, 2002. – 352 с.
4. Дурнов Л. А., Голдобенко Г. В. Детская онкология: учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
5. Клинические лекции по детской онкологии: в 2 частях / под ред. Л. А. Дурнова. – М.: МИА, 2006. – 240 с.
6. Клинические рекомендации: онкология / под ред. В. И. Чисова, С. Л. Дарьяловой. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
7. Руководство по детской онкологии / под ред. Л. А. Дурнова. – М.: Миклош, 2003. – 504 с.
8. Стандарты оказания специализированной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2009.
9. Magrath I. B-Cell Lymphoma / Burkitt Lymphoma. In Pediatric Lymphomas ed. H. J. Weinstein, M. M. Hudson, M. P.Link, Berlin, 2007: p. 142-168.
10. Magrath I. The non-Hodgkin's lymphomas in children. In Oxford Textbook of Oncology. Oxford Medical Publications, Oxford, 1995; p. 1809-1851.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	3
Введение.....	5
Общая характеристика занятия.....	6
Цель занятия.....	6
Форма проведения занятия.....	6
План занятия.....	6
Эпидемиология.....	7
Морфологические черты и иммунофенотип.....	8
Особенности НХЛ у детей и подростков.....	8
Клинические стадии НХЛ (S. Murphy, 1980).....	9
Зрелые В-клеточные НХЛ.....	10
Лимфобластные лимфомы.....	11
Анапластические крупноклеточные лимфомы (АККЛ).....	11
Клинические симптомы.....	12
Диагностика НХЛ у детей и подростков.....	15
Критерии поражения ЦНС.....	17
Дифференциальный диагноз.....	17
Основные рекомендации по ведению больных с лимфаденопатией	18
Неотложные состояния, ассоциированные с НХЛ.....	19
Лечение.....	21
Лечение зрелых В-клеточных лимфом.....	22
Лечение лимфобластных лимфом из Т- и В-предшественников.....	24
Лечение анапластической крупноклеточной лимфомы.....	26
Диспансерное наблюдение.....	26
Вопросы для самоконтроля.....	27
Список рекомендуемой литературы.....	30