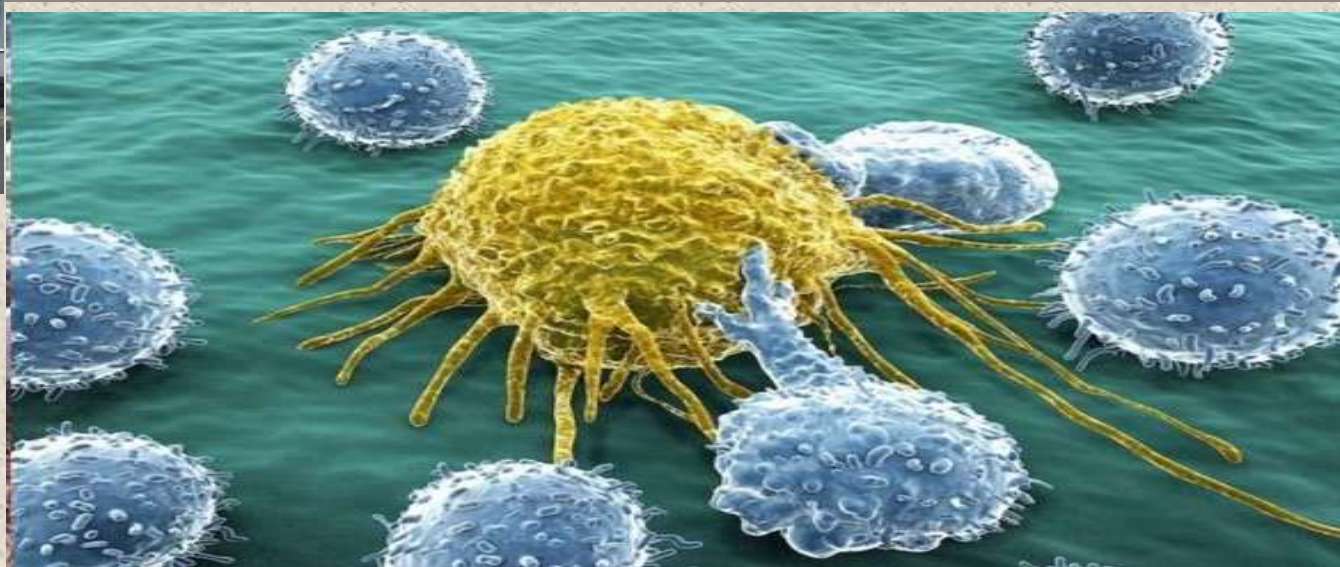




**Институт неотложной и восстановительной
хирургии им. В.К. Гусака г. Донецк**



Лимфомы у детей



**Детский гематолог Семигина
Ольга Михайловна**

Неходжкинская лимфома -

Системная злокачественная опухоль иммунной системы из клеток внекостномозговой лимфоидной ткани различной гистогенетической принадлежности.



Заболеваемость НХЛ у детей и подростков до 18 лет в странах Европы и Северной Америки составляет 0,6-1,5 случая на 100 000.

- Пик заболеваемости приходится на возраст 5-10 лет
- Дети до 3-х лет болеют крайне редко
- До 14 лет преобладают мальчики,
- Соотношение среди заболевших 3,5:1; у подростков 1,5:1

NB! У детей с первичным иммунодефицитом, болезнями нестабильности хромосом, после трансплантации органов и тканей риск заболеть НХЛ резко повышен.

Эпидемиология лимфом

- ❖ НХЛ у детей отличается высоко злокачественным течением, приводящим к летальному исходу при отсутствии лечения в течение нескольких месяцев, а иногда нескольких недель.
- ❖ Высокая злокачественность НХЛ в детском возрасте является отражением развития иммунной системы, становления её функциональной компетентности.
- ❖ Стимуляция различными антигенами после рождения вызывает пролиферацию лимфоцитов и быстрое нарастание массы всей лимфоидной ткани, наиболее выраженные в период от 6 лет до пубертатного возраста, после чего начинается её обратное развитие.



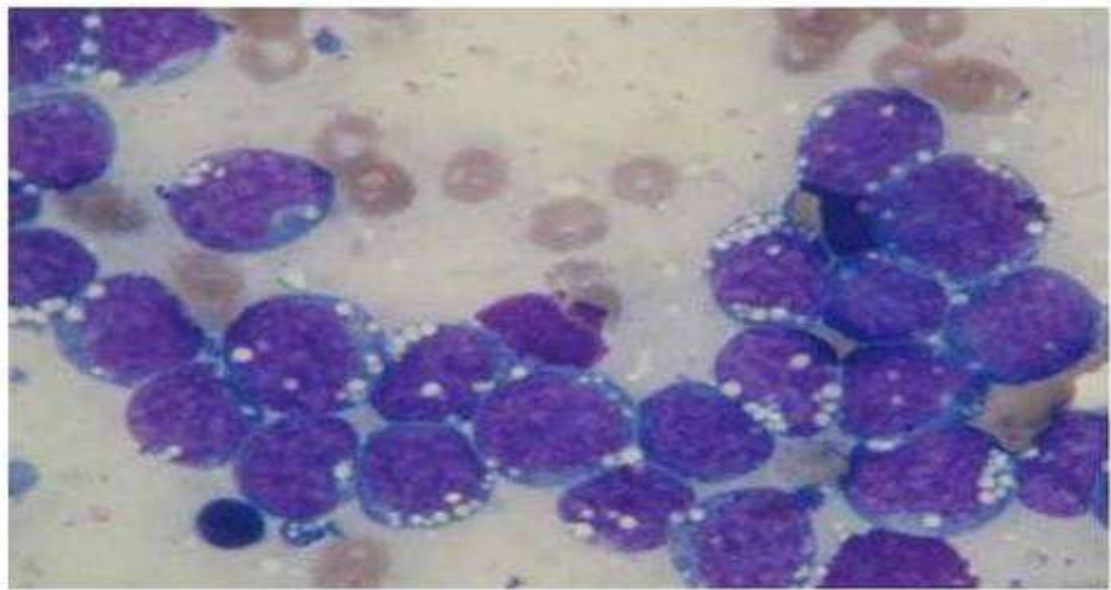
Этиология неходжкинских лимфом

- Предполагается влияние различных вирусов — вируса Эпштейна-Барр, который наиболее часто встречается при лимфоме Беркитта.
- Т-лимфома/лейкоз часто ассоциируется с вирусом HTLV-1
- Изучается роль *Helicobacter pylori*, *Chlamidia psittaci*, *Campylobacter jejuni* и *Borrelia burgdorferi* в развитии лимфом некоторых локализаций.
- Большое значение придается нарушениям клеточного и гуморального иммунитета:
 - атаксия-телеангиэктазия,
 - синдромы Вискотта-Олдрича, Блума,
 - агаммаглобулинемия,
 - реципиенты аллогенных почечных трансплантантов,
 - атрофия или отсутствие вилочковой железы,
 - проявления аутоиммунизации,
 - структурные изменения хромосомных изменений в лимфоидных клетках и пр.

Частота злокачественных опухолей у больных с иммунодефицитным состоянием в 10000 раз превышает таковую в общей популяции.

Патогенез

- Предполагается, что высокая митотическая активность лимфоидной ткани в период детства и отрочества может служить благоприятной почвой для онкогенных мутаций, приводящих к неконтролируемой моноклональной пролиферации.



Бластные клетки средних размеров с выраженной базофилией и вакуолизацией цитоплазмы

Классификация неходжкинских лимфом

Из В-предшественников

1. В-лимфобластная лимфома (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников)
- 2 Диффузная В-крупноклеточная лимфома
- 3 Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
- 4 Лимфома / лейкоз Беркитта
- 5 Фолликулярная педиатрическая лимфома

Из Т-предшественников

- 1 Т-лимфобластная лимфома лимфобластный лейкоз

Из посттимических Т-клеток (периферические)

- 1 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK+
- 2 Другие неклассифицируемые <5%.

Стадии лимфом по распространённости процесса

- I стадия

Поражение одиночного регионарного лимфатического узла или одиночная локализация процесса за пределами лимфатического узла

- II стадия

Поражение двух или более регионарных лимфатических узлов, расположенных по одну сторону диафрагмы(II). Может также включать внелимфатическую локализацию процесса

- III стадия

Поражение регионарных лимфатических узлов или внелимфатическая локализация процесса по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани

- IV стадия

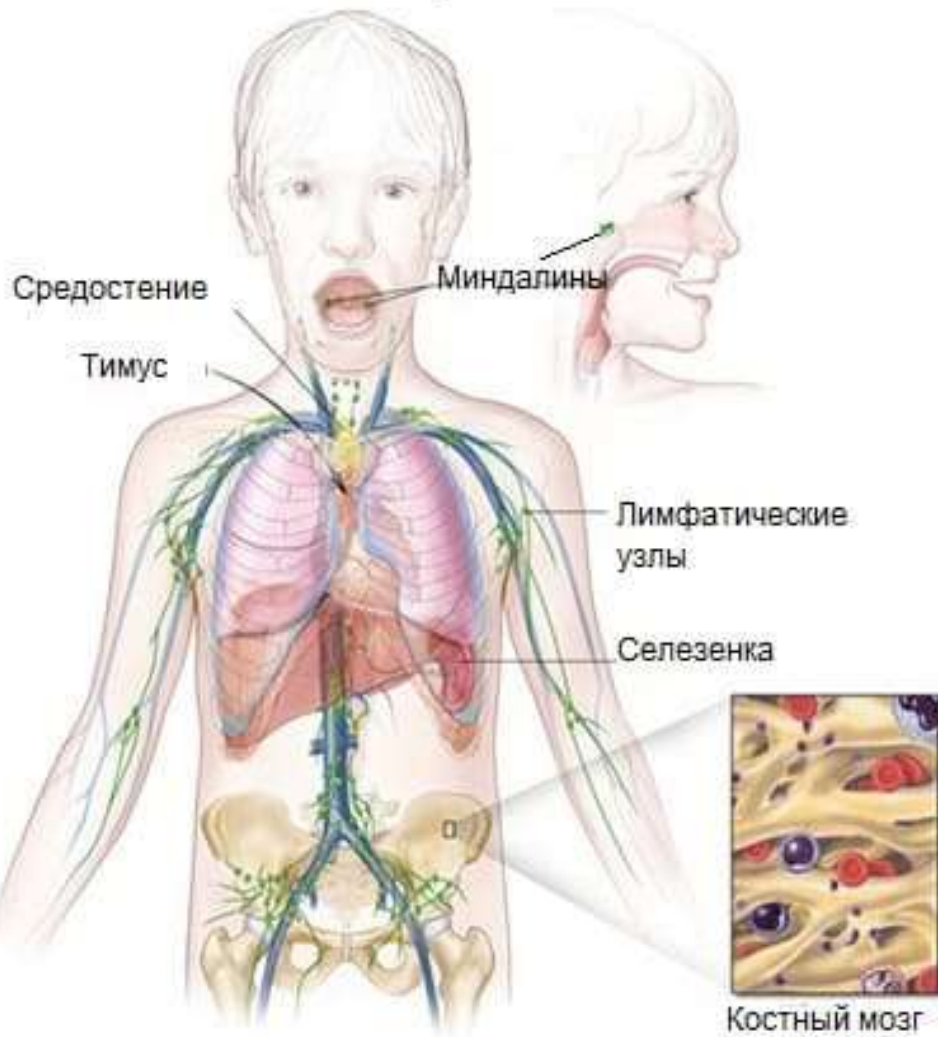
Диссеминированное поражение одного или более нелимфоидных органов или тканей, с или без поражения лимфатических узлов

Все стадии подразделяются на:

- **A** – бессимптомное течение, нет признаков интоксикации;
- **B** – необъяснимая потеря веса на 10%, беспричинная лихорадка свыше 38 градусов, ночные поты.

Клиническая картина НХЛ

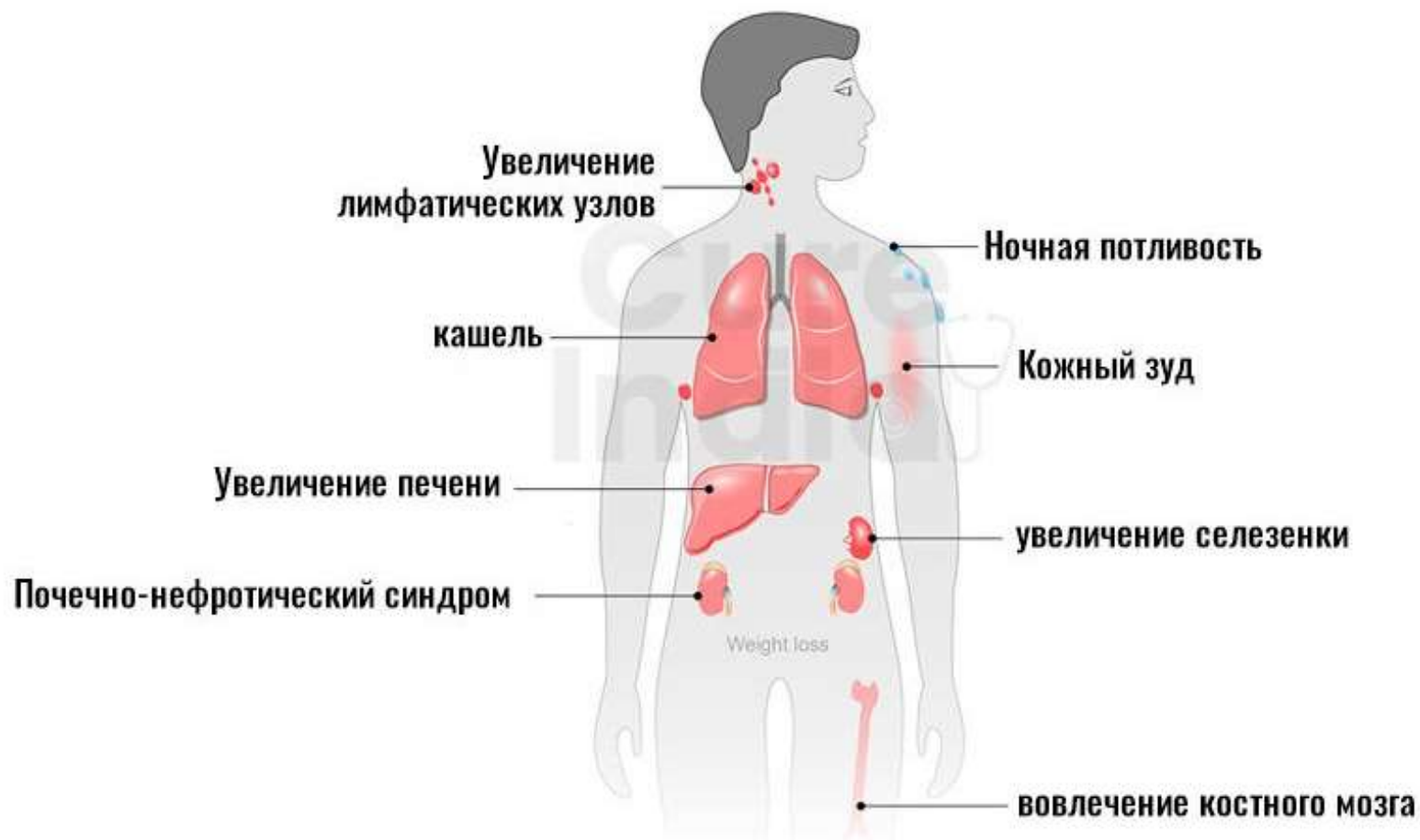
Органы мишени при неходжкинских лимфомах



Клинические проявления НХЛ зависят от морфоиммунологического варианта, степени распространенности процесса и первичной локализации опухоли. 50% НХЛ первично развиваются в лимфоузлах брюшной полости, средостения и периферических лимфатических узлах. Экстранодальное поражение - ЖКТ, миндалины, мягкие ткани, кожа, кости и др.

Клиническая картина НХЛ

Лимфома Признаки и симптомы



Клиническая картина лимфомы- жалобы

- Повышение температуры тела
- Симптомы интоксикации
- Быстрое увеличение видимой группы лимфоузлов (шейные, подмышечные, паховые)
- Одышка, кашель (при поражении средостения), боли в грудной клетке (при вовлечении плевры)
- Боли в животе за счет поражения илеоцекального отдела, либо восходящей ободочной кишки, вздутие живота, признаки кишечной непроходимости
- Вовлечение ЦНС с инфильтрацией мозговых оболочек, черепных нервов, внутримозговой опухолью с наличием головной боли, нарушением зрения, слуха, парезов и параличей.
- При поражении кожи- папулезные и узеловатые образования величиной от горошины до грецкого ореха, плотной консистенции, синюшно-красного цвета, иногда с изъязвлениями



Лабораторная и инструментальная диагностика

- **ОАК:** при 1-2 стадиях нет изменений, при 3-4 стадии - анемия, при поражении костного мозга - тромбоцитопения, лейкоцитоз, гранулоцитоз, иногда бластные клетки, ускорение СОЭ.
- **Биохимические показатели:** ↑ уровня ЛДГ, реже гаптоглобина, церулоплазмина, которые встречаются у больных с большой опухолевой массой.
- **Рентгенологическое исследование** предполагаемых очагов поражения
- СКТ, МРТ, УЗИ
- Биопсия опухолевой ткани + цитологическое, цитогенетическое и иммунологическое исследование препарата
- Пункция костного мозга, спинномозговая пункция
- Исследование клеточного и гуморального иммунитета.

Принципы лечения лимфом у детей

- Терапия: риск-адаптированная интенсивная (по дозам и временным режимам) полихимиотерапия
 - Хирургические вмешательства ограничены диагностической биопсией и помощью при неотложных состояниях
 - Резекция опухоли при возможности малотравматического удаления
 - Осложнения неоправданно обширных операций и задержка ПХТ ухудшает прогноз
 - В последние 15 лет в лечении НХЛ также используют иммунотерапию
-
- При лимфобластных Т- и В-клеточных лимфомах из клеток предшественников применяют протокол лечения Острого лимфобластного лейкоза
 - При других видах лимфом используют блоки полихимиотерапии согласно протоколов лечения НХЛ 90, при лимфоме АККЛ используют протокол НХЛ 2012

Клинический случай

- Больная В., 14 лет, поступила в ООГД ИНВХ в марте 2022г.
- **Жалобы:** на выраженные боли в области правой верхней конечности, ограничение движения, в подмышечной области, увеличение правой молочной железы, болезненность и покраснение кожи над этой областью, увеличение лимфоузлов в области шеи, подмышечных областях, повышение температуры до фебрильных цифр, общую слабость.
- **Анамнез заболевания:** считает себя больной с 17.02, когда впервые заметили увеличение подмышечных лимфоузлов. Появилась лихорадка. Получала антибактериальную терапию с отрицательной динамикой. Осмотрена гематологом ИНВХ, рекомендована биопсия лимфоузлов. Выполнена КТ ОГК, где выявлена лимфаденопатия над- и подключичных, подмышечных лимфоузлов. Госпитализирована в х/о РДКБ, где 10.03.22г. была проведена инцизионная биопсия надключичного лимфоузла справа. Материал исследован в лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им.Дм.Рогачева». Установлен диагноз – ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома, common-тип.

Клинический случай (продолжение)

- **Анамнез жизни:** росла и развивалась соответственно возрасту. Привита по возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Перенесла ветряную оспу. На Д-учете не состоит. Онкологический анамнез отягощен со стороны отца (у бабушки рак желудка).
- **Объективно:** Общее состояние ребенка тяжелое. Щадит правую руку. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Пальпируются увеличенные над- и подключичные, подмышечные лимфоузлы с обеих сторон до 2-3 см, плотно-эластичные, справа резко болезненные. В правой подключичной области пальпируется плоское, плотное образование размерами 15,0x15,0 см малоподвижное, болезненное. Кожные покровы бледные, чистые. Правая молочная железа увеличена в объеме, кожа над ней гиперемирована, пальпация болезненна. Слизистые чистые, влажные. Аускультативно в легких дыхание везикулярное. Деятельность сердца ритмичная, выслушивается систолический шум на верхушке и в 5 т. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень +1,0, селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускания не нарушены.

Лабораторные исследования:

- **ОАК** : эр-ты: 5,41 Т/л, Нв: 137г/л, тромбоциты: 343 г/л; лейкоциты: 7,6 Г/л; п: 1; с: 73; л: 24; м: 2; СОЭ 12 мм/ч.
- **БАК**: ОБ (ммоль/л): 13,68; ПБ: 3,42; НБ: 10,26;
- АСТ (Е/л): 27; АЛТ (Е/л): 22.
- Мочевина (ммоль/л): 4,55; Креатинин (мкмоль/л): 102,0. Общий белок 69,0 г/л. ПТИ: 51%; ПТВ: 29"; фибриноген: 4,0 г/л.
- ЛДГ – **917,1** Е/л (195-450)
- Ig A, общий – 1,41 г/л (0,7-3,74)
- Ig M, общий – 0,86 г/л (0,4-2,5)
- Ig G, общий – 8,09 г/л (2-12,4)
- HBsAg, поверхностный антиген вируса гепатита В (ИФА) – отрицательный (отр.)
- Epstein-Barr virus (кровь) – не обнаружен (не обн.).
- Химерный ген NPM1-ALK 0,00000%
- **Миелограмма**: бласты: 3,8; лимф.кл.: 1,0; промиелоциты(н): 1,0; миелоциты(н): 22,6; (э): 0,6; юные(н): 5,6; (э): 0,2; п/я(н): 5,4; (э): 0,6; с/я(н): 24,4; (б): 0,2; (э): 1,4; лимфоциты: 5,4; моноциты: 1,2; плазм.кл.: 1,2; нормобласты(б): 2,6; (п): 15,4; (о): 7,4. Индекс Л-Э 2,7:1. Индекс созревания нейтрофилов: 0,9. Индекс созревания эритробластов: 0,9. МКЦ росток сохранен. Выводы: Препараты костного мозга клеточные. Эритроидный росток по нормобластному типу.

Инструментальные методы исследования

СКТ ОГК первичная от 28.02.2022г:

Дополнительных образований, инфильтратов в легких не выявлено. С обеих сторон отмечаются плевродиафрагмальные спайки. Корни легких структурные, не расширены. Плевральные полости с обеих сторон свободные. В средостении дополнительные образования и увеличенные лимфоузлы не определяются.

В переднем средостении определяется структура неправильной формы, размерами 2,1x0,9 см- тимус. В правой подмышечной области определяются увеличенные и уплотненные лимфоузлы, размерами 2,2x2,7см, формирующие конгломераты. Справа визуализируются увеличенные над- и подключичные лимфоузлы, размерами до 2,0 см.

Деструктивных изменений в костных структурах на уровне исследования не выявлено.

Инструментальные методы исследования

MPT шеи и органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с per os контрастированием от 29.03.2022г.:

Заключение: Изменения правой молочной железы, изменения большой и малой грудных мышц, правосторонняя подключичная и подмышечная лимфаденопатия, а также увеличение селезенки и забрюшинная лимфаденопатия могут быть обусловлены лимфопролиферативным заболеванием. Правосторонний гидроторакс. Изменения средней и нижней долей правого легкого могут иметь воспалительный характер. Жидкость полости малого таза. По сравнению с исследованием от 28.02.2022г. отмечается вышеуказанная отрицательная динамика.

Инструментальные методы исследования:

УЗИ молочных желез:

Молочные железы – структура молочных желез дольчатая. Междольковые промежутки повышенной эхогенности, расширены. Протоки у сосков определяются, не расширены, не извиты, просвет их гомогенный. Определяется умеренное разрастание фиброзной ткани с обеих сторон. Дополнительные образования не выявлены.

Выводы: Эхопризнаки невыраженной фиброзной мастопатии.

МСКТ 28.04.2022г. ОГК, ОБП, ЗБП с р.о. контрастированием.

- В надключичной и в подмышечной областях справа выявляется инфильтрат до 1,3х4,1х3,6см. В правой подмышечной области определяются лимфатические узлы до 1,5см.
- Большая и малая грудные мышцы справа увеличены, дифференцируются, по сравнению с предыдущим КТ-исследованием от марта 2022г определяется положительная динамика за счет уменьшения размеров.
- Печень диффузно увеличена, с ровными, четкими контурами, однородной структурой, дополнительные образования и очаги патологической плотности в ней не визуализируются.
- Размеры селезенки 11,0х4,3х10,4см, структура однородная, дополнительных образований не выявлено.
- Визуализируются лимфатические узлы: поясничные до 0,6см, брыжеечные до 1,0см.
- **Заключение.** Инфильтрат в надключичной и в подмышечной областях справа послеоперационного характера. Правосторонняя подмышечная лимфаденопатия. Дополнительных образований и воспалительных инфильтратов в легких не выявлено. Увеличение селезенки. По сравнению с предыдущим КТ-исследованием от марта 2022г отмечается выраженная положительная динамика за счет уменьшения в объеме правой молочной железы, уменьшения размеров и количества лимфатических узлов в правой подмышечной области и в полости живота, отсутствия жидкости в правой плевральной полости и в полости малого таза, уменьшения размеров грудных мышц справа, отсутствия инфильтративных изменений правого легкого.

Клинический диагноз:

Осн.: Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная, common-тип, III стадия, группа высокого риска.

Осл.: фиброзная мастопатия.

Постцитостатический стоматит.

Соп.: хронический калькулёзный холецистит.

Лечение

В условиях стационара ребенок получил 6 блоков полихимиотерапии по схеме АМ, ВМ программы НХЛ 2012 включающие в себя:

- Дексаметазон $10\text{мг}/\text{м}^2$
- Метотрексат $3\text{г}/\text{м}^2$
- Ифосфамид $800\text{ мг}/\text{м}^2$
- Цитарабин $150\text{ мг}/\text{м}^2$
- Этопозид $100\text{мг}/\text{м}^2$
- Циклофосфамид $200\text{мг}/\text{м}^2$
- Доксорубицин $25\text{ мг}/\text{м}^2$

Результаты лечения:

- **Мультисрезовая компьютерная томография** шеи, органов грудной клетки 15.12.2022г.
- В мягких тканях шеи выявляются лимфатические узлы яремной группы до 0,4см.
- В правой подмышечной области отмечается тяжесть клетчатки с наличием единичных лимфатических узлов до 0,6см, количество которых по сравнению с предыдущим исследованием от сентября 2022г. без динамики.
- Дополнительных образований и инфильтратов в обоих лёгких не выявлено.
- Корни лёгких структурны, не расширены.
- Плевральные полости свободные.
- В средостении дополнительных образований, увеличенных лимфатических узлов не выявлено.
- Костно-деструктивных изменений на уровне исследования не выявлено.
- **Заключение:** Увеличенных лимфатических узлов в шее, в подмышечных областях и в средостении не выявлено; в правой подмышечной области сохраняются единичные уплотненные лимфатические узлы, количество и размеры которых не изменились Объемных образований и инфильтратов в легких не выявлено.



Спасибо за Ваше внимание!