МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ У ДІТЕЙ

Методичні вказівки для лікарів-інтернів, педіатрів, гематологів та лікарів загальної практики

Затверджено
вченою радою ХНМУ.
Протокол № 2 від 21.02.2013.

Харків
ХНМУ
2013

Лімфогранулематоз у дітей : метод. вказ. для лікарів-інтернів, педіатрів, гематологів та лікарів загальної практики / упор. Ю.В. Одинець, І.М. Піддубна, О.О. Панфілова. – Харків : ХНМУ, 2013. – 16 с.

Упорядники Ю.В. Одинець
І.М. Піддубна
О.О. Панфілова

У 1832 році Томас Ходжкін описав сімох хворих, в яких спостерігалося збільшення лімфатичних вузлів і селезінки, загальне виснаження і знесилення. В усіх випадках хвороба мала летальний кінець [1]. Через 23 роки С. Вілкс назвав цей стан хворобою Ходжкіна, вивчивши описані Ходжкіном випадки і додавши до них 11 власних спостережень.

Лімфогранулематоз (або хвороба Ходжкіна) – це В-лінійна лімфома, що характеризується невеликою кількістю клонів пухлинних клітин (клітини Ходжкіна-Ріда-Штернберга, лімфоцити, гістіоцити та їхні морфологічні варіанти), оточених розетками Т-лімфоцитів і популяцією поліморфних запальних клітин, із яких складається пухлинна тканина [2]. Злоякісні лімфоми становлять від 6 до 15 % усіх злоякісних захворювань у дитячому віці.

Захворювання зустрічається в усіх вікових групах, за винятком дітей першого року життя; у віці до 5 років зустрічається рідко. Серед усіх лімфом у дітей хвороба Ходжкіна становить близько 40 %. У віковій групі до 12 років частіше хворіють хлопчики, у підлітків співвідношення хворих хлопчиків і дівчаток приблизно однакове. Захворюваність дітей на лімфогранулематоз, за даними Міжнародних реєстрів, – 0,7–0,9 випадків на 100 тис. дітей. Ризик розвитку лімфоми Ходжкіна вище у дітей із первинним імунодефіцитом (атаксія-телеангіоектазія, агамаглобулінемія), ревматоїдним артритом і системним червоним вовчаком. В Україні коректної статистики захворюваності лімфогранулематозом немає.

Етіологія

Етіологія захворювання невідома. Обговорюється роль вірусу Епштейн-Барр, виявленого в пухлинних клітинах при лімфогранулематозі (найчастіше при змішаноклітинному варіанті у дітей молодшої вікової групи). Запропонована гіпотеза патогенезу лімфоми Ходжкіна, згідно з якою в основі неконтрольованої проліферації пухлинних клітин, що утворилися в лімфатичному вузлі в результаті мутації герміногенних В-лімфоцитів, лежить блок запрограмованої смерті, апоптозу [3].

Значення спадкових чинників у розвитку лімфом підкреслюється підвищеною частотою захворюваності серед осіб зі спадковими формами імунної недостатності й незначним збільшенням захворюваності серед членів сімей хворих з імунними порушеннями. Відзначається, що у нащадків батька, який страждає на хворобу Ходжкіна (особливо у одностатевих), ризик захворювання різко підвищується.

Лімфоподібні синдроми з'являються у осіб, що приймають фенітоїн. Незважаючи на те що в більшості випадків хворобливі прояви зникають після припинення прийому препарату, у значної кількості осіб розвиваються істинні лімфоми декількох різновидів, включаючи хворобу Ходжкіна. Напевно, дія фенітоїну пояснюється генетичною схильністю до лімфом.

Джерелом хвороби Ходжкіна можуть бути дендритні ретикулярні клітини, що здійснюють презентацію антигена і локалізуються в паракортикальних зонах лімфатичних вузлів. У культурі клітини Штернберга-Рід та їхні мононуклеарні варіанти несуть на мембрані Іа-антигени, Fc- і С3-рецептори. Вони не синтезують імуноглобуліни, не здатні до фагоцитозу, в них не виявляється дифузна активність неспецифічної естерази і кислої фосфатази. Усе це свідчить на користь походження клітин Штернберга-Рід від антигенпрезентуючих клітин. Клітини Штернберга-Рід можуть утворювати розетки з Т-клітинами і навіть у парафінових зрізах реагувати з моноклональними антитілами анти-Leu Ml, що також взаємодіють із дендритними ретикулярними клітинами після обробки їх нейрамінідазою.

Пухлинні клітини при хворобі Ходжкіна проявляють анеуплоїдні властивості, проте будь-яких специфічних хромосомних аномалій при цьому захворюванні не встановлено.

Класифікація

В основу клінічної класифікації покладено два основних критерії – гострота перебігу і поширеність патологічного процесу. Згідно з класифікацією Анн-Арбор, виділяють **4 стадії захворювання**:

I – локалізована. Уражені одна або дві суміжні групи лімфатичних вузлів по один бік діафрагми.

II – регіонарна. До процесу залучено більше двох груп суміжних лімфатичних вузлів або дві окремі групи вузлів по один бік діафрагми.

III – генералізована. Уражені лімфатичні вузли по обидві сторони діафрагми і селезінка.

IV – дисемінована. До процесу, окрім лімфатичної системи, залучені внутрішні органи: печінка, легені, плевра, кістковий мозок, скелет, нервова система та ін.

Усі стадії підрозділяються на **дві групи**: А – без інтоксикації, В – з інтоксикацією (підвищення температури тіла, профузний піт, шкірний свербіж, зменшення маси тіла більш ніж на 10 %, збільшена ШОЕ). Крім того, запропоновано первинне екстранодальне вогнище позначати додатковою буквою Е, а при III–IV стадіях захворювання позначати екстранодальні ураження буквами S (селезінка), L (легені) тощо.

Клінічна картина та діагностика

ЛГМ майже в усіх випадках розпочинається з процесу в **лімфатичних вузлах**. Первинні позавузлові вогнища зустрічаються менш ніж у 1 % хворих. Подальший розвиток процесу – за поширенням.

Зазвичай у пацієнтів при пальпації виявляють збільшені безболісні надключичні або шийні лімфатичні вузли. Уражені лімфатичні вузли щільніші, ніж при запаленні, вони еластичні й при швидкому зростанні можуть бути чутливі до пальпації.

Щонайменше у двох третин пацієнтів певною мірою залучено середостіння, що призводить до появи непродуктивного кашлю або інших симптомів стиснення трахеї та бронхів. Для диференційної діагностики ЛГМ і оцінки прохідності дихальних шляхів слід одразу ж провести рентгенографію органів грудної клітки в передньо-задній і бічний проекціях. У дітей молодшого віку медіастинальну лімфаденопатію буває складно диференціювати від звично збільшеного тимуса.

Збільшення пахвових і пахових лімфатичних вузлів рідко буває першим проявом захворювання. Нечасто, приблизно лише в 3 % випадків первинні прояви хвороби виникають у піддіафрагмальному просторі.

Неспецифічні загальні симптоми можуть включати стомлюваність, зниження апетиту і схуднення. Три специфічні загальні симптоми корелюють із прогнозом: нез'ясована лихоманка з підвищенням температури вище 38 °С (орально), нез'ясована втрата маси тіла від 10 % впродовж останніх 6 міс і рясна нічна пітливість.

Ще один загальний симптом, який зазвичай спостерігається у пацієнтів із ЛГМ, – це **свербіж**, який може бути слабким або вираженим і є причиною появи подряпин і екскоріацій на шкірі.

Хоча свербіж не вважається одним із класичних симптомів "В", деякі дослідники припускають, що він має аналогічне прогностичне значення і свідчить про несприятливий прогноз. Свербіж частіше спостерігається у хворих у пізній стадії хвороби, може поєднуватися з іншими загальними симптомами, частіше зустрічається у жінок і зазвичай генералізований. Передбачуваний механізм включає печінковий холестаз і периферійну сенсорну нейропатію. Типовим є зникнення свербежу при лікуванні ЛГМ.

Ще один незвичний синдром, пов'язаний з ЛГМ, – алкоголь-індукований біль. Біль зазвичай виникає в ділянці збільшеного вузла через декілька хвилин після вживання алкоголю. Біль може поширитися на грудну клітку, іррадіювати в кінцівки або спину. Алкоголь-індукований біль усувається при лікуванні ЛГМ, його механізм невідомий.

Діагностичні критерії наведені в *табл. 1*.

Таблиця 1

Діагностична оцінка для дітей з ЛГМ

Діагностична оцінка	Важливі ознаки	Коментарі
Анамнез	"В" симптоми	Нез'ясована лихоманка з підвищенням температури вище 38°С в порожнині рота, нез'ясована втрата маси тіла від 10 % впродовж 6 міс, що передують встановленню діагнозу, рясні нічні поти
	Симптоми наявності великої пухлинної маси в середостінні	Синдром верхньої порожнистої вени: задишка, набряк обличчя, кашель, ортопное та головний біль. Стиснення трахеї або бронхів: кашель, задишка і ортопное

Фізикальне обстеження	Лімфовузли Мигдалики Аускультація легенів Живіт	Розташування і розміри. Симетричність, розмір і вузликові ущільнення. Стридор і дихання зі свистом. Збільшення печінки і селезінки
Лабораторні аналізи	Розгорнутий аналіз крові	Анемія, лейкоцитоз і лімфопенія
	Біохімічні дослідження	Високий рівень ЛДГ і низький вміст альбуміну. Дослідження функцій печінки і нирок слід проводити до початку терапії для встановлення необхідності підбору дози і толерантності. Підвищення рівня лужної фосфатази пов'язане з ураженням кісток
	ШОЕ, С-реактивний білок, феритин сироватки	Підвищення маркерів запалення при встановленні діагнозу може супроводжуватися реакцією у відповідь на терапію
Анатомічна діагностична візуалізація	Рентгенографія органів грудної клітки, КТ шиї, грудної клітки, КТ або МРТ черевної порожнини і таза	Медіастинально-торакальне відношення Розташування і розміри лімфовузлів для оцінки залучення легенів. Розташування і розміри лімфовузлів і залучення печінки і селезінки
Функціональна діагностична візуалізація	ФДГ-ПЕТ	Метаболічна активність залучених вузлів і органів. Висока чутливість, але низька специфічність
	Сцинтиграфія з галієм-67	Метаболічна активність залучених вузлів і органів. Низька чутливість, зазвичай доповнювана ПЕТ
	Сцинтиграфія кісток із технецієм-99	Метаболічна активність у кісткових ураженнях. Доповнюється ПЕТ
Біопсія	Кістковий мозок	Обмежено застосовується у пацієнтів із В симптомами або пізньою стадією захворювання (стадії III і IV)
	Лімфовузол	Гістологічне підтвердження

Рентгенографія органів грудної клітки забезпечує отримання попередньої інформації про ураження середостіння і внутрішньогрудних структур. Вважається, що пацієнти мають значно збільшені медіастинальні лімфатичні вузли, якщо їхні розміри більше або дорівнюють 33 % від максимального розміру внутрішньогрудної порожнини. Паренхіма легенів, плевра, стінки грудної клітки і перикард є найчастішими екстранодальними локалізаціями захворювання і мають бути візуалізовані за допомогою КТ.

Ураження легенів відзначається в 10–15 % спостережень. Наявність піддіафрагмальних уражень найчастіше визначається при КТ із контрастною речовиною, що вводиться як перорально, так і внутрішньовенно, для точного відмежування лімфаденопатії від інших піддіафрагмальних структур. Оцінка ступеня ураження черевної порожнини і таза при КТ у дітей ускладнюється у зв'язку з відсутністю ретроперитонеальної жирової тканини. У 30–40 % пацієнтів із ЛГМ до патологічного процесу залучена селезінка, її розмір може не відповідати ступеню захворювання. Розмір печінки і дослідження її функції також є ненадійними індикаторами ураження

печінки. Печінка уражається в 5 % випадків у початковій стадії, і в 65 % – у термінальній. Розмір органа і ступінь ураження не мають суворої відповідності, оскільки розмір пухлини може бути менше 1 см у діаметрі й не виявлятися діагностичними методами візуалізації. При перегляді сканів КТ і МРТ можна припустити залучення печінки або селезінки при їх збільшенні й наявності ділянок патологічної щільності [4].

Може бути корисною повторна оцінка візуалізованих уражень за допомогою **УЗД**; проте лише гістологічне дослідження може забезпечити кінцеве судження щодо стану селезінки і печінки. **МРТ** нині повсякденно використовується у хворих з ЛГМ для діагностики і контролю лікування. **Позитронно-емісійна томографія** (ПЕТ) здебільшого замінила галій як провідна форма функціональної візуалізації для визначення стадії захворювання і подальшого спостереження [5].

При ПЕТ поглинання радіоактивного аналога глюкози 18-флюоро-2-деоксиглюкози (ФДГ) корелює з проліферативною активністю в пухлинах, що зазнають анаеробного гліколізу. Комбінація ПЕТ-КТ може бути дуже корисною при визначенні того, чи є пухлиноподібні затемнення на КТ проявом активної стадії хвороби або фіброзування [6].

Проте ФДГ-ПЕТ також має обмеження в педіатричній практиці. Слідова авідність може виявлятися при різних незлоякісних станах, включаючи рикошетну реакцію вілочкової залози, що зазвичай спостерігається після завершення терапії лімфоми. ФДГ авідність у нормальних тканинах, наприклад, у бурому жирі цервікальної мускулатури, може призвести до неправильної інтерпретації уражень лімфовузлів лімфомою. Нарешті активність у пухлині не може корелювати з ФДГ у хворих на цукровий діабет із неконтрольованим рівнем глюкози крові [7].

Первинне **залучення до процесу кісток** при ЛГМ відзначається рідко, проте може зустрічатися у 5–20 % пацієнтів упродовж захворювання.

У дитини з болями в кістках, підвищеною концентрацією лужної фосфатази в сироватці крові порівняно з віковою нормою або екстранодальними проявами хвороби, виявленими іншими методами, негайно мають бути проведені дослідження кісток. Традиційно сканування кісток із технецієм-99 може використовуватися з відповідними оглядовими рентгенограмами уражених ділянок для визначення їх характеристик, проте дослідження, проведені у дорослих, припускають, що ФДГ-ПЕТ може бути чутливішою і специфічною для виявлення патологічного процесу в кістках.

Залучення кісткового мозку на момент виявлення ЛГМ нетипове, рідко зустрічається як ізольоване екстранодальне ураження. Одного лише аспірату кісткового мозку недостатньо для оцінки ураження кісткового мозку. Зазвичай виконується біопсія кісткового мозку в будь-якого пацієнта з III і IV клінічною стадією чи за наявності В-симптомів, або при виникненні рецидиву захворювання. У зв'язку з надзвичайно рідкісним ви-

явленням ураження кісткового мозку у пацієнтів з уперше діагностованим захворюванням в ІА або ІІА клінічній стадії рутинне призначення цих досліджень для стадіювання не рекомендується.

Ураження нирок зустрічається надзвичайно рідко при ураженні внутрішньочеревних лімфатичних вузлів.

Нервова система. Головним механізмом ураження нервової системи є здавлення корінців спинного мозку в грудному або поперековому відділах ущільненими конгломератами збільшених лімфатичних вузлів із появою болю в спині, попереку.

У гематологічних і біохімічних параметрах крові виявляються неспецифічні зміни, що корелюють з тяжкістю захворювання. Відхилення в периферійній крові можуть включати нейтрофільний лейкоцитоз, лімфопенію, еозинофілію (особливо у пацієнтів зі свербіжем) і моноцитоз. На початку захворювання абсолютна кількість лімфоцитів у дітей звичайно нормальна, хоча у дорослих у запущеній стадії хвороби зазвичай відзначається лімфопенія. Анемія може вказувати на наявність прогресії захворювання і, як правило, є результатом порушеної мобілізації запасів заліза.

При гемолітичній анемії, пов'язаній з ЛГМ, може відзначатися позитивна реакція Кумбса, нормобластична гіперплазія кісткового мозку і відсутність ретикулоцитозу.

ЛГМ може супроводжуватися деякими аутоімунними порушеннями, включаючи нефротичний синдром, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунну нейтропенію та імунну тромбоцитопенію (ІТП), яка виникає в 1–2 % випадків ЛГМ і може супроводжуватися аутоімунною гемолітичною анемією.

Тромбоцитопенія може розвиватися до встановлення діагнозу ЛГМ, одночасно з цим або після цього.

Швидкість осідання еритроцитів, рівні міді й феритину в сироватці крові можуть бути підвищені, відбиваючи активацію ретикулоендотеліальної системи.

С-реактивний білок є ще одним реагентом гострої фази, що виробляється в печінці, і розглядається як діагностичний і прогностичний показник для ЛГМ. Ці неспецифічні тести, хоча не є діагностичними, можуть бути корисні для подальшої оцінки [8].

У діагностиці лімфогранулематозу **використовуються також два антигени**:

- CD15, ідентифікований як моноклональне антитіло Leu M1, що відноситься до Lewis X кров'яного антигена; функціонує як адгезивний рецептор, виявляється при усіх підтипах лімфогранулематозу, окрім лімфогістіоцитарного варіанту.
- Антиген CD30 (Ki-1), з'являється в усіх клітинах Рід-Березовського-Штернберга.

Розрізняють **4 гістологічні підтипи** ЛГМ, що відрізняються за клінічними ознаками і прогнозом: переважно лімфоцитарний, склеронодулярний, змішано-клітинний і дегенеративно-лімфоцитарний, останній із яких найменш поширений і сприятливий.

При переважно лімфоцитарному типі майже усі клітини представлені зрілими лімфоцитами або сумішшю лімфоцитів з гістіоцитами і поодинокими клітинами Рід-Штернберга. Він зустрічається у 10–20 % хворих, прогноз його сприятливий. Лакунарні клітини великі за розміром, мають безліч ядер або одно багатолопатеве ядро, цитоплазма широка, світла, пініста.

Склеронодулярний тип уражає від 10 до 15 % пацієнтів, звичайно зустрічається серед чоловіків і молодших пацієнтів, і зазвичай є клінічно локалізованою хворобою. Впливаючи приблизно на 40 % молодших пацієнтів і 70 % юнаків, склеронодулярний тип є найзагальнішим підтипом. Він характеризується скупченням неопластичних та вогнищевих клітин (у тому числі клітинами Ходжкіна-Ріда-Штернберга та їх лакунарними варіантами), помітно потовщеною капсулою лімфатичного вузла та товстими склеротичними колагеновими тяжами, які оточують повністю щонайменше один клітинний вузел.

Змішано-клітинний – другий за поширеністю тип, що зустрічається у 40–50 % хворих. Для нього характерні скупчення лімфоцитів, плазматичних клітин, злоякісних ретикулярних клітин, еозинофілів, гістіоцитів і клітин Рід-Штернберга. Можуть з'являтися вогнища некрозу [9].

Найменш поширений і сприятливий **дегенеративно-лімфоцитарний тип**, що зустрічається менше, ніж у 10 % хворих. Численні, химерної форми злоякісні ретикулярні клітини, що перероджуються, співіснують із клітинами Ріда-Штернберга і відносно нечисленними лімфоцитами. Може відзначатися виражений різною мірою гіаліновий фіброз [10].

Пухлинні клітини ЛГМ є класичними клітинами Ріда-Штенберга та їх варіантами, включаючи мононуклеарні варіанти (клітини Ходжкіна) і багатоядерні варіанти. Класичні клітини Ріда-Штенберга – це великі клітини (≥15–45 мм у діаметрі), з широкою трохи базофільною цитоплазмою і двома ядрами або двочастковими ядрами. У цих клітин щільна клітинна мембрана, блідий хроматин і 2 великих еозинофільних ядерця (по одному в кожній ядерній часточці). Ядерця зазвичай великі (макронуклеоли), часто однакові за розміром з прилеглими лімфоцитами.

Додаткові варіанти клітин Ріда-Штенберга, що, як правило, виявляють при підтипі ЛГМ із нодулярним склерозом, включають лакунарні й муміфіковані клітини. Лакунарна клітина – це мононуклеарна клітина Ходжкіна-Ріда-Штенберга, розташована в проміжку (лакуні), утвореному внаслідок артефакту ретракції мембрани, що індукується фіксацією формаліном. У муміфікованих клітин конденсована цитоплазма і темні пікнотичні ядра.

У деяких пацієнтів клітини Ходжкіна можуть бути надзвичайно поліморфними, викликаючи необхідність проведення диференційного діагнозу з низькодиференційованими саркомами і дифузними великоклітинними лімфомами з анапластичними ознаками. Пухлинні клітини нодулярного ЛГМ із лімфоїдним надлишком – це лімфоцитарно-гістіоцитарні клітини. Це типові мононуклеарні клітини з помітно звивистим і часточковим ядром (попкорнові клітини), тонкою ядерною мембраною, блідим хроматином і одним або декількома маленькими базофільними ядерцями.

Диференційний діагноз

ЛГМ необхідно відрізняти від інших злоякісних лімфом, які можуть мати схожі клінічні (лімфобластна лімфома і первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома з наявністю великої пухлинної маси в передньому середостінні) або гістологічні ознаки (CD30-позитивна анапластична великоклітинна лімфома).

Проте при цих захворюваннях темпи росту уражених лімфатичних вузлів часто швидші, ніж при ЛГМ, вони супроводжуються підвищеним рівнем сечової кислоти або лактатдегідрогенази. Крім того, саркоми м'яких тканин і пухлини з ембріональних клітин в ділянці шиї або середостіння можуть являти собою метастатичну аденопатію інших первинних пухлин (наприклад, назофарингеальної карциноми і саркоми м'яких тканин). Необхідно розглянути інфекційні причини лімфаденопатії, особливо з неактивним перебігом (наприклад, EBV, туберкульоз, гістоплазмоз і токсоплазмоз). Ще одне доброякісне утворення, яке іноді важко диференціювати від ЛГМ, – прогресивна трансформація гермінального центру.

Набагато складніше диференціювати медіастинальну пухлину від нормального тимуса. Максимальні розміри тимуса визначаються у дітей віком близько 10 років, диференціювання з торакальною пухлиною можливе на комп'ютерній томографії (КТ) за їх структурою [11]. Зрештою, лише біопсія може остаточно підтвердити діагноз.

Лікування

З моменту розробки високоефективних схем лікування з'ясувалося, що усі гістологічні підтипи ЛГМ однаково чутливі до лікування.

І рентгено- і хіміотерапія однаково ефективні при ЛГМ. Хіміопрепарати, що використовуються для лікування цього захворювання, повинні мати наступні властивості:

- Кожен засіб повинен бути індивідуально активний проти пухлини.
- Речовини повинні відрізнятися за механізмами протипухлинної активності, орієнтованими на різні клітинні або біохімічні результати, запобігаючи розвитку резистентності.
- Токсичність речовин не повинна підсумовуватися, тому кожен препарат може застосовуватися в повній дозі.

Схеми хіміотерапії ЛГМ наведені в *табл. 2*.

Таблиця 2

Схеми хіміотерапії ЛГМ (повторення циклів кожні 28 днів)

Найменування	Препарати	Дози	Шлях введення	Дні
MOPP	Mechlorethamine (nitrogen mustard) Vincristine (Oncovin) Procarbazine Prednisone	6,0 мг/м^2 1,4 мг/м^2 100 мг/м^2 40 мг/м^2	В/в В/в Внутрішньо Внутрішньо	1, 8 1, 8 1–15 1–15
COPP	Cyclophosphamide substituted for mechlorethamine in MOPP	600 мг/м^2	В/в	1, 8
OPPA	Vincristine (Oncovin) Procarbazine Prednisone Doxorubicin (Adriamycin)	1,5 мг/м^2 100 мг/м^2 60 мг/м^2 40 мг/м^2	В/в Внутрішньо Внутрішньо В/в	1, 8, 15 1–15 1–15 1, 15
OEPA	Etoposide substituted for procarbazine in OPPA	125 мг/м^2	В/в	3–6
ABVD	Doxorubicin (Adriamycin) Bleomycin Vinblastine Dacarbazine	25 мг/м^2 10 од/м^2 6 мг/м^2 375 мг/м^2	В/в В/в В/в В/в	1, 15 1, 15 1, 15 1, 15
COPP/ABV	Cyclophosphamide Vincristine (Oncovin) Procarbazine Prednisone Doxorubicin (Adriamycin) Bleomycin Vinblastine	600 мг/м^2 1,4 мг/м^2 100 мг/м^2 40 мг/м^2 35 мг/м^2 10 од/м^2 6 мг/м^2	В/в В/в Внутрішньо Внутрішньо В/в В/в В/в	0 0 0–6 0–13 7 7 7
VAMP	Vinblastine Doxorubicin (Adriamycin) Methotrexate Prednisone	6 мг/м^2 25 мг/м^2 20 мг/м^2 40 мг/м^2	В/в В/в В/в Внутрішньо	1, 15 1, 15 1, 15 1–14
DBVE	Doxorubicin Bleomycin Vincristine (Oncovin) Etoposide	25 мг/м^2 10 од/м^2 1,5 мг/м^2 100 мг/м^2	В/в В/в В/в В/в	1, 15 1, 15 1, 15 1-5
DBVE-PC	Doxorubicin Bleomycin Vincristine (Oncovin) Etoposide Prednisone Cyclophosphamide	30 мг/м^2 10 од/м^2 1,4 мг/м^2 75 мг/м^2 40 мг/м^2 800 мг/м^2	В/в В/в В/в В/в Внутрішньо В/в	0, 1 0, 7 0, 7 0–4 0–9 0

Кращі результати лікування, відсутність лейкогенезу і незмінної гонадотоксичності зробили ABVD провідною схемою першої лінії для дорослих із ЛГМ. Проте, стурбованість з приводу потенційних кардіо-пульмональних наслідків обмежили його використання як єдиної схеми в педіатрії. Нині ABVD або аналогічні гібридні комбінації включені до

ризик-адаптованої терапії, яка передбачає меншу кількість циклів хіміотерапії для дітей із локалізованими, сприятливими варіантами ЛГМ.

У хворих із прогресуючими і несприятливими варіантами ЛГМ ABVD краще доповнити іншими засобами з різною токсичністю для поліпшення контролю захворювання і зниження дозозалежної токсичності, пов'язаної з алкілуючими засобами хіміотерапії.

Єдиним методом променевої терапії 30 років тому були високі дози великого опромінення ураженої ділянки. Нині розроблений ризик-адаптований підхід – підбір об'єму та інтенсивності лікування хіміотерапії в цілому і променевої терапії зокрема (рекомендуються низькі дози – від 15,0 до 25,5 Гр), відповідно до тяжкості захворювання.

Важливими питаннями для вивчення у зв'язку з різними показниками контролю захворювання, вже досягнутими за допомогою традиційних методів променевої терапії, залишаються відбір пацієнтів, яким опромінення протипоказане, об'єднання сучасних методів променевої терапії для поліпшення конформної доставки дози і подальше скорочення об'єму лікування.

Застосування сучасних режимів першої лінії хіміо/радіотерапії дозволяє індукувати повну ремісію у переважної більшості хворих з ЛГМ. Проте, від 5 до 20 % із них мають первинно резистентне захворювання або рецидивують після ремісії. Хворі з рецидивами ЛГМ складають досить різнорідну групу з точки зору прогнозу залежно від того, чи розвинувся рецидив після радикальної променевої терапії або хіміотерапії, термінів його розвитку, а також від наявності інших чинників прогнозу (В-симптоми, анемія та ін.)

Має значення також поширеність захворювання на момент діагнозу рецидиву. Окрему прогностичну групу представляють пацієнти, резистентні до початкової терапії, або такі, що мають множинні рецидиви.

Лікування рецидивів після радикальної променевої терапії, як правило, не викликає великих труднощів. Повні повторні ремісії досягаються на курсах хіміотерапії першої лінії (ABVD або BEACOPP) у 90 % хворих, і багаторічна безрецидивна виживаність у цій групі хворих досягає 60–70 %.

Рецидиви після повної ремісії, що індукується хіміотерапією, викликають значно більші труднощі в лікуванні, і результати багато в чому визначаються наявністю несприятливих прогностичних чинників прогнозу на момент рецидиву. Залежно від цих чинників, а також враховуючи стан пацієнта, для другої лінії лікування застосовуються різні підходи: радіотерапія, монохіміотерапія, поліхіміотерапія стандартними дозами альтернативних, таких, що не входять до схем першої лінії препаратів, високодозна хіміотерапія з ауто- або алогенною трансплантацією стовбурових клітин, а також імунотерапія [12].

Хіміотерапія другої лінії. У хворих із пізнім рецидивом повна повторна ремісія може бути отримана в 60–90 % випадків на тій же програмі

хіміотерапії, що й перша, або на іншій схемі першої лінії, що не має перехресної резистентності (схеми MOPP і ABVD). Проте лише 24 % хворих залишаються в ремісії через 3 роки, і медіана виживаємості після рецидиву складає 4,3 роки. Результати лікування хворих із ранніми (до 12 міс) рецидивами значно гірші. Хіміотерапія за схемами першої лінії в цій групі хворих малоефективна – повної ремісії вдається досягти лише у третини хворих, а медіана її тривалості близько 9 міс із медіаною виживаємості в 2,6 роки. Для резистентних хворих і хворих із першим раннім рецидивом за останні два десятиліття було запропоновано декілька схем хіміотерапії другої лінії, що включають препарати нітрозосечовини (CCNU, BCNU), етопозиду, платини, іфосфаміду та ін., проте застосування навіть найефективніших з них (CEP, CEVD, B – CAV, декса BEAM, DHAP, ICE, ASHAP) дозволяє досягти повних ремісій не більше, ніж у 40–44 % хворих із такою ж короткою безрецидивною і загальною виживаємістю. Маловтішні й результати лікування других і подальших рецидивів. Загальна ефективність схем третьої лінії не перевищує 60 %, а частота повних ремісій – 20–40 %. При цьому з кожним подальшим рецидивом зменшується тривалість ремісій [13].

Аутологічна трансплантація. Останніми роками збільшився інтерес до використання інтенсивніших хіміотерапевтичних режимів у лікуванні прогностично несприятливих форм ЛГМ. Перешкодою для збільшення дози у більшості випадків є цитостатичне ураження кісткового мозку – мієлотоксичність. Результативним способом боротьби з мієлодепресією, що дозволяє багаторазово збільшити дози хіміопрепаратів, є трансплантація кровотворної тканини, здатної відновлювати нормальне кровотворення при його лікарському ушкодженні.

Цей підхід ліг в основу спроб використання високодозної хіміотерапії у хворих з прогностично несприятливими формами ЛГМ. Отримані дані свідчать про високу ефективність цього підходу при лікуванні хворих із рецидивами захворювання [14].

Алогенна трансплантація. Використання трансплантації аутологічних стовбурових клітин після високодозної хіміотерапії має деякі недоліки: існує ризик реінфузії пухлинних клітин, що потрапляють до трансплантату. Крім того, у хворих, які отримували множинні курси попередньої хіміо/радіотерапії, часто не вдається отримати необхідну для трансплантації кількість стовбурових кровотворних клітин.

Застосування стовбурових клітин донора не має цих недоліків, натомість має додаткову перевагу за рахунок імунологічної реакції "трансплантат проти пухлини". З іншого боку, імунологічна реакція трансплантованої імунної системи неспецифічна і може ушкоджувати здорові тканини хворого. Перші дослідження з використання алотрансплантації після високодозної хіміотерапії як другої лінії лікування у хворих із рецидивами ЛГМ розчарували через високу токсичну смертність. За даними Американського і Європейського реєстрів, вона становила 43–61 %.

Останніми роками докладаються зусилля зі зниження токсичності алотрансплантацій за рахунок використання режимів кондиціювання з пониженою інтенсивністю (мінітрансплантацій) [15].

Радіотерапія. Робіт із застосування радіотерапії при рецидивах ЛГМ небагато. Цей варіант лікування можна з успіхом використати у пацієнтів з обмеженим щодо поширеності рецидивом і відсутністю чинників негативного прогнозу (В-симптоми, анемія, неповна ремісія).

Монохіміотерапія. Для хворих, які не можуть перенести високодозну хіміотерапію або поліхіміотерапію другої лінії у зв'язку з тяжкістю стану, або для тих, хто рецидивував після неї, залишається украй мало можливостей лікування. Однією з них є монохіміотерапія, що дозволяє стримувати швидку прогресію пухлини і покращувати якість життя пацієнтів. Серед препаратів, що показали достатній ефект за низької токсичності, можна виділити гемцитабін, вінорельбін і вінбластин.

Імунотерапія. Спроби розробити ефективні терапевтичні моноклональні антитіла до клітин ЛГМ розчаровують. Як мішень часто використовувався антиген CD30, оскільки він представлений майже на усіх клітинах класичного ЛГМ і відносно рідко експресується нормальними тканинами. Доклінічні результати використання антитіл до CD30 були обнадійливими, проте в клініці застосування химерних антитіл SGN30 не привело до істотної регресії пухлини.

Гумантизовані антитіла до CD30(MDX 060) спроможні індукувати часткову відповідь лише у незначної кількості пацієнтів. Нині проводяться дослідження зі спільного призначення моноклональних антитіл з різними цитостатиками (доксорубіцин, блеоміцин, гемцитабін, вінбластин, дакарбазин) із метою використати потенційний синергізм комбінації 2 класів препаратів.

У зв'язку з низькою активністю власне моноклональних антитіл при ЛГМ робилися спроби зв'язувати їх з радіоізотопами або токсинами, щоб посилити протипухлинний ефект. Застосування імунокон'югату SGN30 і ММАЕ (ауристатин монометил Е), який є синтетичним аналогом інгібітора тубуліну – доластатину 10, в експерименті при ЛГМ супроводжувалося вираженим протипухлинним ефектом.

Альтернативною мішенню для імунологічної дії в клітинах ЛГМ можуть розглядатися білки вірусу Епштейна-Барр (EBV), наявні в 40 % клітин цієї пухлини. Терапевтичні підходи при цьому включають введення цитотоксичних Т-лімфоцитів або використання вакцин на основі латентного мембранного протеїну (LMP1). Перші клінічні результати показали можливість збереження тривалої ремісії у пацієнтів з рецидивами ЛГМ, що отримали інфузії цитотоксичних лімфоцитів [16].

Прогноз

При своєчасно розпочатому лікуванні перша повна клінічна ремісія настає більш ніж у 90 % хворих. Імовірність тривалої ремісії або лікування залежить у першу чергу від стадії хвороби в момент її діагностування. Більшість хворих у I і II стадіях захворювання виліковуються, як і близько 75 % хворих у III стадії, яких піддали комбінованому лікуванню із застосуванням рентгенівського опромінення і хіміотерапевтичних засобів, і, щонайменше, 50 % хворих у IV стадії, яких піддали інтенсивній хіміотерапії.

Тривала виживаємість хворих створила необхідність ретельного обліку ускладнень лікування. За рентгентерапії вони залежать від локалізації опромінюваного органу. Опромінення лімфовузлів у верхній частині тіла може призвести до зниження життєвої ємкості легенів, функції серця або до пізнього гіпотиреоїдизму. У дітей раннього віку може порушуватися зростання хребетного стовпа. Опромінення яєчників у дівчаток може зумовити їх безпліддя або настання передчасної менопаузи, або те й інше разом, зростання молочних залоз – зупинку їх розвитку.

При хіміотерапії можуть розвинутися токсичні реакції з боку легенів (блеоміцин) і серця (доксорубіцин). Комбіноване лікування мустаргеном, вінкристином, прокарбазином і преднізолоном може привести до безпліддя у чоловіків.

У 1–2 % хворих після спленектомії під час діагностичної лапаротомії може розвинутися непідконтрольний сепсис, викликаний пневмококом або Haemophylus influenza. Під час операції їм слід вводити пневмококові вакцини і проводити тривале профілактичне лікування пеніциліном. Після лапаротомії в черевній порожнині можуть утворитися спайки, особливо після її опромінення. Вторинні злоякісні захворювання (найчастіше гострий лейкоз у хворих, які отримували поліхіміотерапію) розвиваються після лікування з частотою приблизно 0,5 % на рік [17].

Список літератури

1. Hodgkin T. On some morbid appearances of the absorbent gland and spleen / T. Hodgkin // Med. Chir.Trans. – 1832. – № 17. – P. 68–114.

2. Pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. / R. Kuppers, R. Schmitz, V. Distler et al. // Eur. J. Haematol Suppl – 2005. – № 66. – P. 26–33.

3. Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription / H. Stein, T. Marafioti, H. D. Foss et al. // Blood. – 2001. – № 97 (2). – P. 496–501.

4. Cross-sectional imaging of extranodal involvement in abdominopelvic lymphoproliferative malignancies / N.P. Leite, N. Kased, R.F. Hanna et al. // Radiographics. – 2007. – № 27 (6). – P. 1613–1634.

5. Comparison of gallium and PET scansat diagnosis and follow-up of pediatric patients with Hodgkin lymphoma / M. Hines-Thomas, S.C. Kaste, M.M. Hudson et al. // Pediatr. Blood Cancer. – 2008. – № 51 (2). – P. 198–203.

6. Abramson S.J. Imaging of pediatric lymphomas / S.J. Abramson, A.P. Price // Radiol. Clin. North. Am. – 2008. – № 46 (2). – P. 313–338.

7. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease / A. Guermazi, P. Brice, E.E. de Kerviler et al. // Radiographics. – 2001. – № 21 (1). – P. 161–179.

8. C-reactive protein (CRP) as tumor marker in pediatric and adolescent patients with Hodgkin disease / A. Wieland, R. Kerbl, A. Berghold et al. // Med. Pediatr. Oncol. – 2003. – № 41 (1). – P. 21–25.

9. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM86 and 90 / O. Neth, K. Seidemann, P. Jansen et al. // Med. Pediatr. Oncol. – 2000. – № 35. – P. 20–27.

10. Assessment of minimal residual disease in child-hood non-Hodgkin's Lymphoma by polymerase chain reaction using patient-specific primers / V. Sabesean, M.S. Cairo, M. Lones et al. // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 200. – № 25. – P. 109–113.

11. Primary follicular large cell lymphoma of the testis in a child / D. Lu, J. Medeiros, A.E. Eskenazi et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2001. – № 125. – P. 551–554.

12. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis / N. Cooper, K. Rao, K. Gilmour et al. // Blood. – 2006. – № 107 (3). – P. 1233–1236.

13. Histiocytic sarcoma with interdigitating dendritic cell differentiation / D.W. Porter, G.L. Gupte, R.M. Brown et al. // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2004. – № 26 (12). – P. 827–830.

14. Skoog L. Histiocytic and dendritic neoplasms / L. Skoog, E. Tani // Monogr. Clin. Cytol. – 2009. – № 18. – P. 1856–1859.

15. Langerhans cell sarcoma emanating from the upper arm skin: successful treatment by MAID regimen / K. Uchida, S. Kobayashi, T. Inukai et al. // J. Orthop. Sci. – 2008. – № 13 (1). – P. 89–93.

16. Diehl V. Early, intermediate and advanced Hodgkin's lymphoma: modern treatment strategies / V. Diehl, M. Fuchs // Ann Oncol. – 2007. – № 18 (Suppl. 9). – P. 71—9.

17. Schellong G. Late effects after therapy of Hodgkin's disease: update 2003/04 on overwhelming postsplenectomy infections and secondary malignancies / G. Schellong, M. Riepenhausen // Klin. Padiatr. – 2004. – № 216 (6). – P. 364–9.

Навчальне видання

ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ У ДІТЕЙ

Методичні вказівки для лікарів-інтернів, педіатрів, гематологів та лікарів загальної практики

Упорядники Одинець Юрій Васильович
Піддубна Ірина Миколаївна
Панфілова Олена Олександрівна

Відповідальний за випуск Одинець Ю.В.

Редактор М.В. Тарасенко
Коректор Є.В. Рубцова
Комп'ютерна верстка О.Ю. Лавриненко

План 2013, поз. 100.
Формат А5. Ризографія. Ум. друк. арк. 1,0.
Тираж 150 прим. Зам. № 13-3012.

Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022
izdatknmu@mail.ru, izdat@knmu.kharkov.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ У ДІТЕЙ

Методичні вказівки
для лікарів-інтернів, педіатрів,
гематологів та лікарів загальної практики