

Лекция 11

Опухолевые заболевания системы крови

Хронические
лимфопролиферативные
заболевания
Опухоли из зрелых В-клеток
Лимфомы

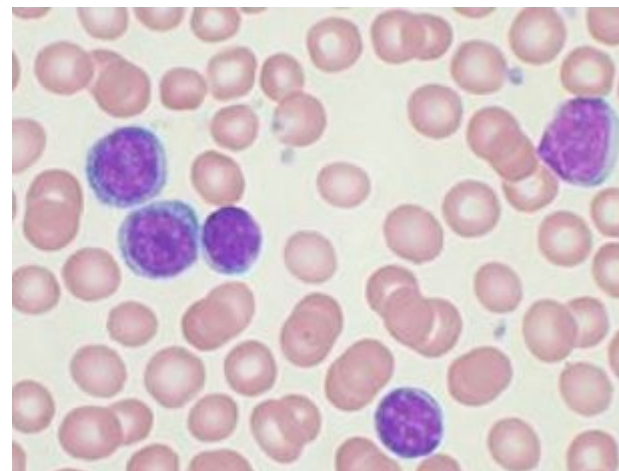
Хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ)

Хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) - группа заболеваний, вызванная злокачественной трансформацией зрелых лимфоцитов, что приводит к инфильтрации лимфатических узлов и / или органов и характеризуется различным клиническим течением и прогнозом.

- В эту группу объединяют
 - хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)
 - волосатоклеточный лейкоз
 - множественную миелому (ММ)
 - макроглобулинемию Вальденстрема
 - лимфому Ходжкина (ЛХ)
 - неходжкинские лимфомы (НХЛ)
-
- Заболеваемость ХЛПЗ 12 на 100 000, или 70 % всех злокачественных заболеваний лимфатической и кроветворной тканей

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

**Злокачественное клональное
лимфопролиферативное
заболевание, характеризующееся
накоплением атипичных зрелых В-
лимфоцитов преимущественно в
крови, костном мозге,
лимфатических узлах, печени и
селезёнке**



Иммунофенотип клеток CD5+, CD19+,
CD23+

Генетика:

Трисомия 12,	15-20%
del(13)(q14.3)	10-30%
Делеция 11q22-q23,	11-18%
Делеция 17p13 (p53)	7-8%
Перестройка IgH – VH1-69	60-70%

Хронический лимфолейкоз
является практически
неизлечимым
медленнопрогрессирующим
(индолентным) заболеванием.
Средняя продолжительность
жизни больных составляет 7 лет.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

Эпидемиология

- Хронический лимфолейкоз - самый распространенный вид хронического лейкоза и составляет около 30% всех лейкозов
- Заболеваемость — 3 на 100 000 населения
- Болеют преимущественно пожилые люди, пик выявления приходится на **61-70 лет**, у лиц моложе 40 лет болезнь является казуистикой, у детей не встречается. Мужчины болеют в 2,2 раза чаще женщин.

Этиология

Цитогенетически доказана клоновая природа заболевания и роль в его возникновении хромосомных aberrаций.

Патогенез

- Основной патогенетический механизм - разрастание лимфоидной ткани, что обуславливает основные клинические симптомы: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)

- **Клинические проявления**

Заболевание выявляется случайно. При прогрессировании опухоли наиболее частыми клиническими симптомами являются лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, бактериальные и вирусные инфекции.

- Течение хронического лимфобластного лейкоза часто осложняется аутоиммунными заболеваниями (гемолитической анемией, тромбоцитопенией), появлением вторичных опухолей.

Диагностические критерии

- абсолютный лимфоцитоз в периферической крови — более 5000 в 1 мкл;

- лимфоцитоз в костном мозге — более 30%;

- иммунологический фенотип — CD19+CD23+CD5+.

В-клеточная клональность устанавливается обнаружением рестрикции легких цепей поверхностных иммуноглобулинов (κ либо λ).

- У 18% больных встречается делеция длинного плеча хромосомы 11. Она затрагивает место расположения гена ATM (гена атаксии-телеангиэктазии), который участвует в контроле цикла деления клетки.

Большинство хронических лимфолейкозов — это хронический лимфолейкоз (ХЛЛ).

Хронический лимфолейкоз

(ХЛЛ)

Картина периферической крови

представлена нормальным или незначительно повышенным количеством лейкоцитов.

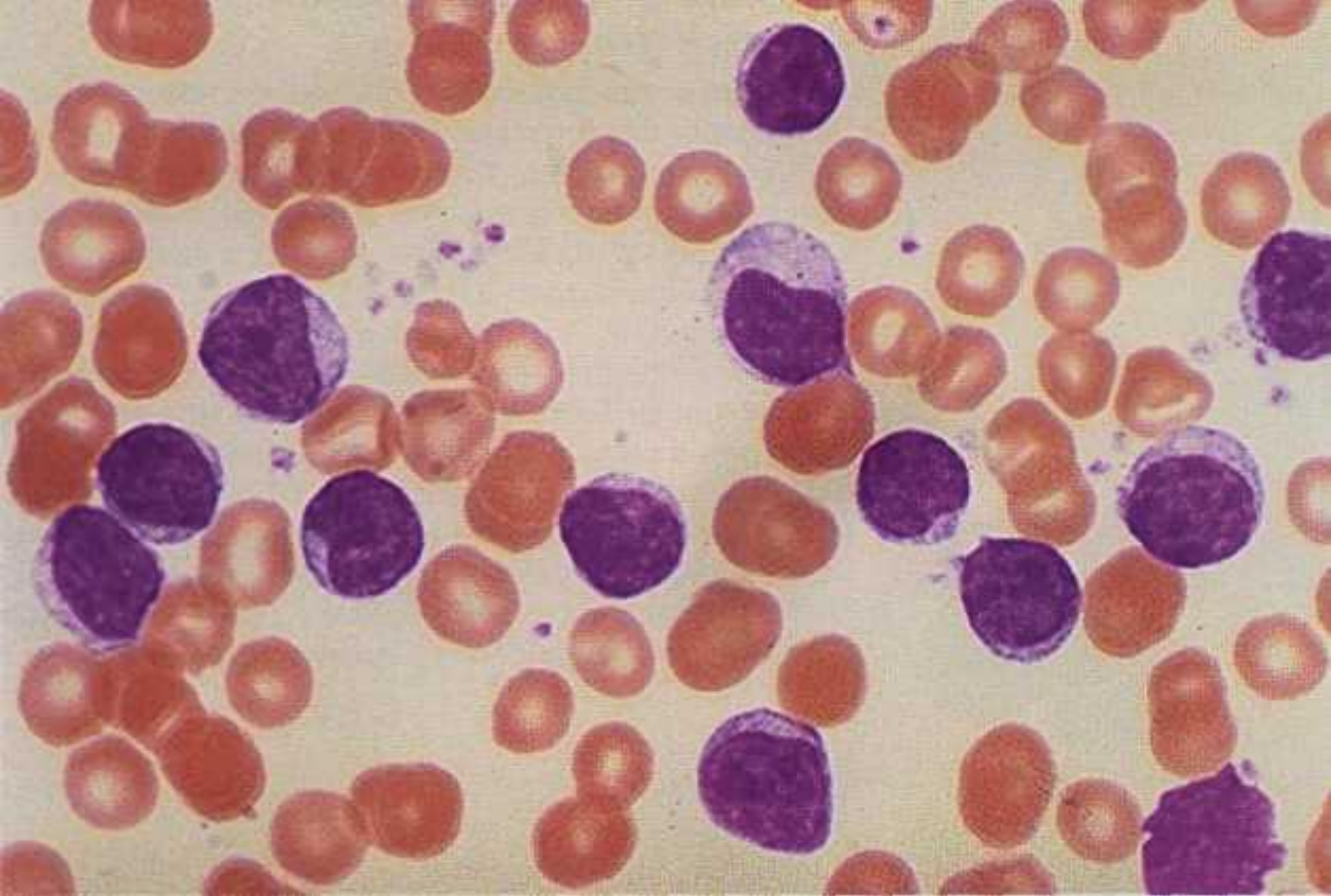
Анемия и тромбоцитопения, как правило, отсутствуют.

Основным гематологическим показателем при хроническом лимфобластном лейкозе является **абсолютный лимфоцитоз**.

В лейкоцитарной формуле морфологически **зрелые лимфоциты составляют от 45 до 95%**, встречаются единичные пролимфоциты, имеет место относительная или абсолютная нейтропения.

Лимфоциты небольшие (7-10 мкм) с округлым ядром.

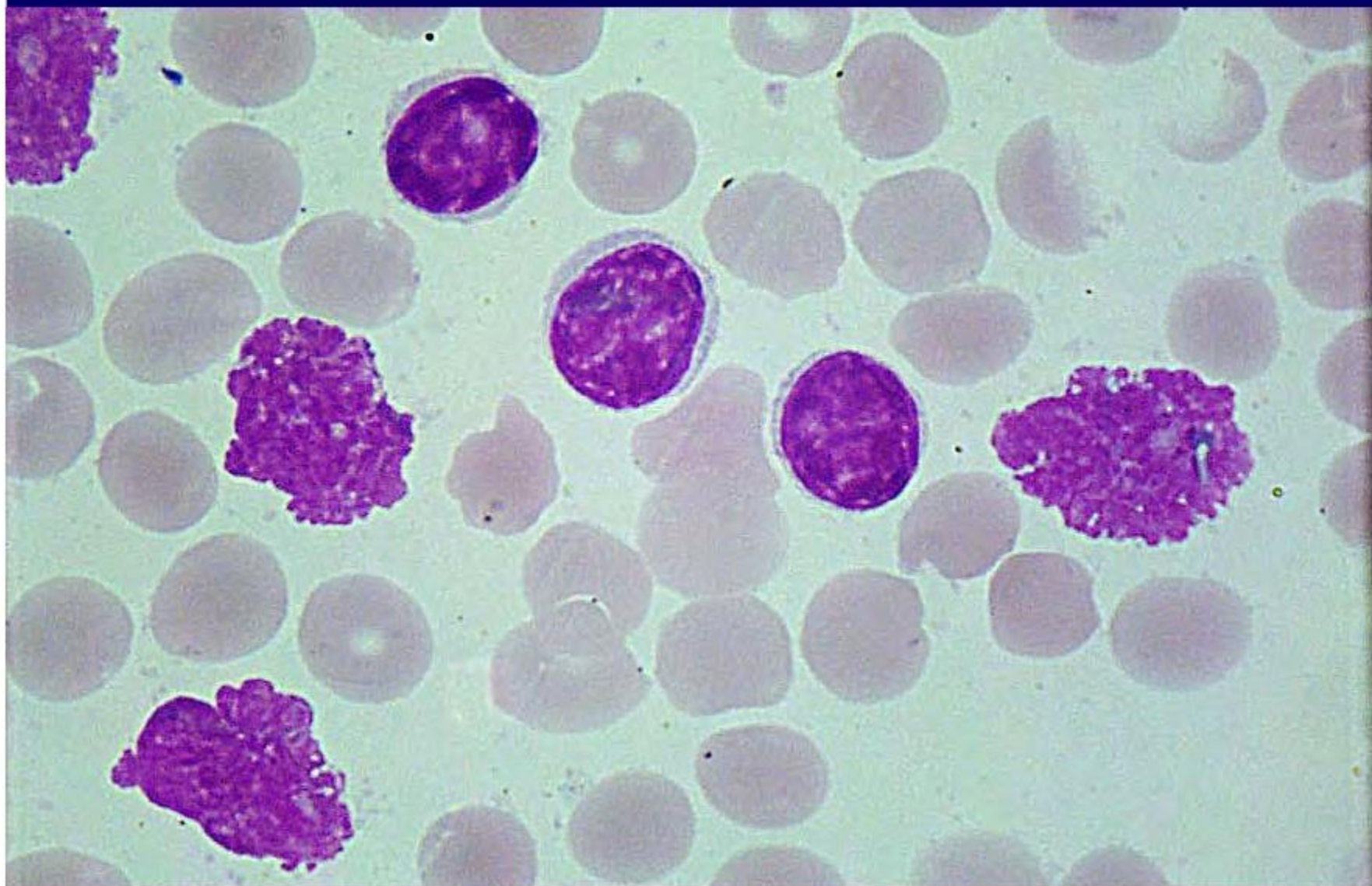
При приготовлении мазка крови лимфоциты больного ХЛЛ имеют тенденцию разрушаться. Они выглядят определенным образом и называются **Гумпрехта-Боткина**.



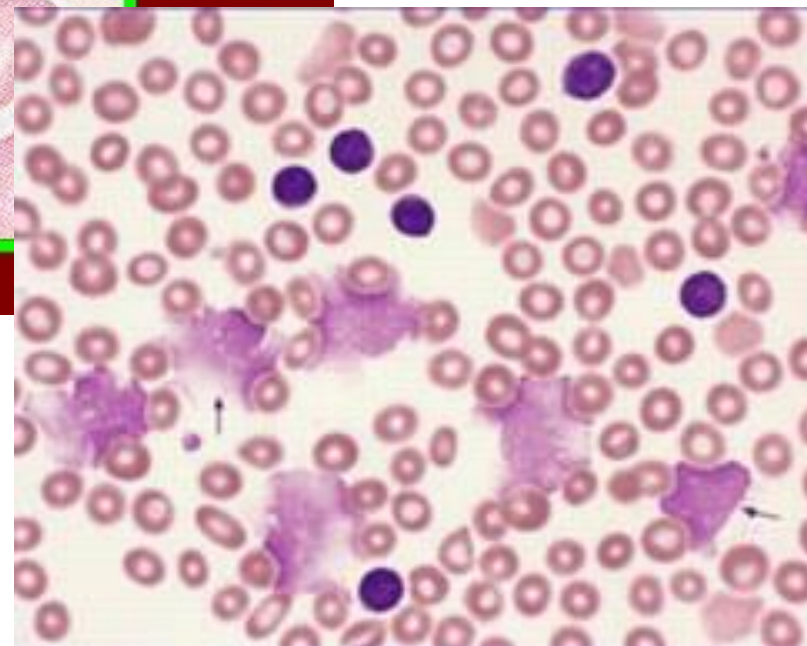
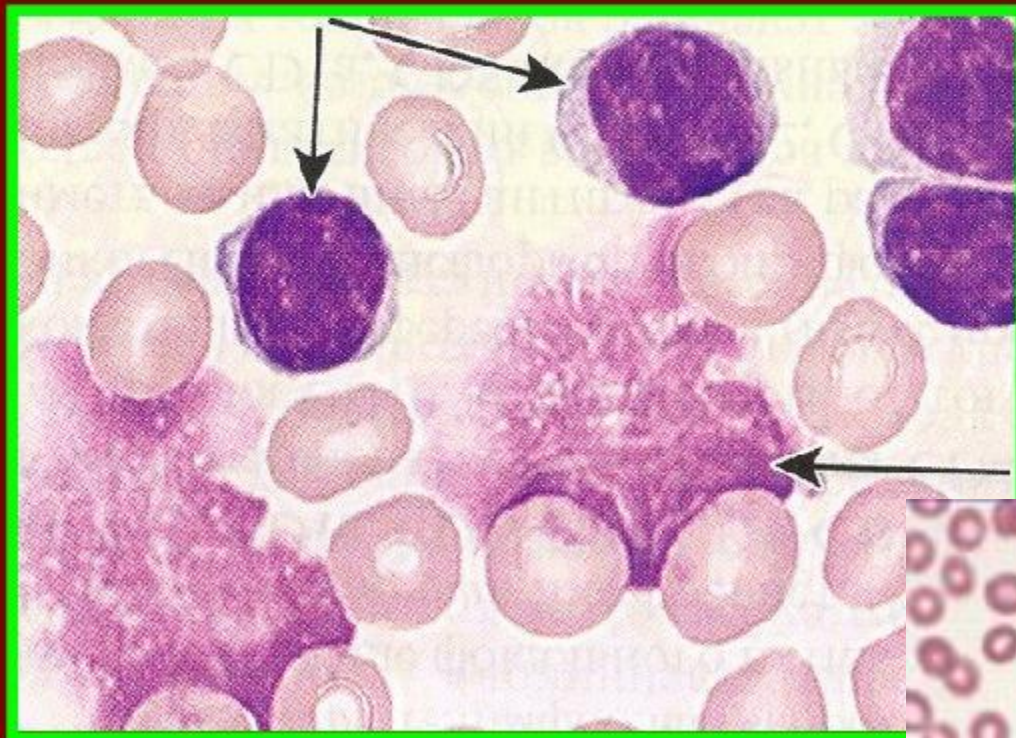
Хронический лимфолейкоз



Зрелые лимфоциты с нормальной структурой хроматина и тени Боткина - Гумпрехта



Тени Боткина-Гумпрехта



Волосатоклеточный лейкоз

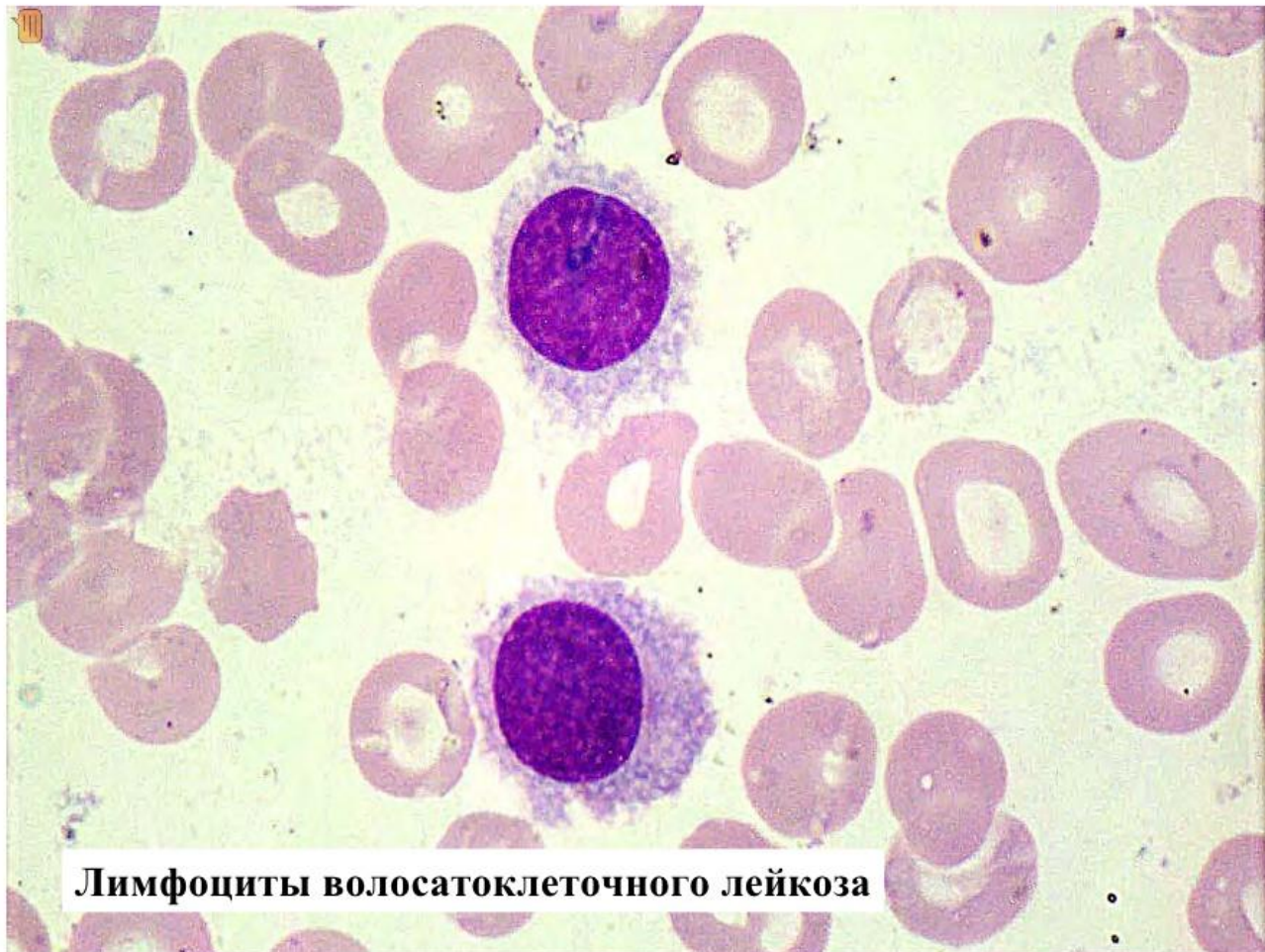
- Волосато-клеточный лейкоз – редкий вариант хронического лейкоза из хорошо дифференцированных В-лимфоцитов.
- Заболевание составляет 2% всех лимфоидных лейкозов, встречается в возрасте от 26 до 75 лет, в 4 раза чаще у мужчин, чем у женщин.
- При классической (индолентной) форме волосатоклеточного лейкоза начало заболевания незаметное, 20% больных не имеют классических признаков в момент установления диагноза, однако чаще всего встречаются **спленомегалия и панцитопения**, значительно **реже** — **гепатомегалия, лимфаденопатия**.
- Предполагают, что ВКЛ возникает в результате малигнизации маленького пула В лимфоцитов в момент их активации антигенным стимулом. Вследствие малигнизации клетка теряет способность к дальнейшему

Волосатоклеточный лейкоз

Диагностика

- Костный мозг нормо- или гиперклеточный с диффузной лимфоидной инфильтрацией, часто развивается фиброз, процент «волосатых» клеток значительно варьирует (8-60%).
- В периферической крови — абсолютный лимфоцитоз, нейтропения (агранулоцитоз), моноцитопения.
- Среди лимфоцитов обнаруживают «**волосатые**» клетки, доля которых составляет от 2 до 90% и более. Это клетки среднего размера, с округлым, овальным, почковидным ядром, гомогенной, сглаженной структурой хроматина; нуклеолы, как правило, отсутствуют или неотчетливые, цитоплазма обильная, светло-голубая, с отростками. Иногда в цитоплазме можно обнаружить вакуоли.
- Более чем **в 90%** случаев лейкоэмические клетки имеют фенотип **зрелых В лимфоцитов**.
- Как и на лимфоцитах при ХЛЛ, на злокачественных клетках при ВКЛ определяются поверхностные Иг разных классов с одной и той же легкой цепью. Нередко одновременно определяются Иг всех 4 классов.

Почему данную форму лейкоза называли волосатоклеточной? Такое название происходит от «рваных» или «волосатых» краев раковой клетки, которые видны под микроскопом. Накопление данного вида раковых клеток при этом виде лейкоза происходит в костном мозге и селезенке.



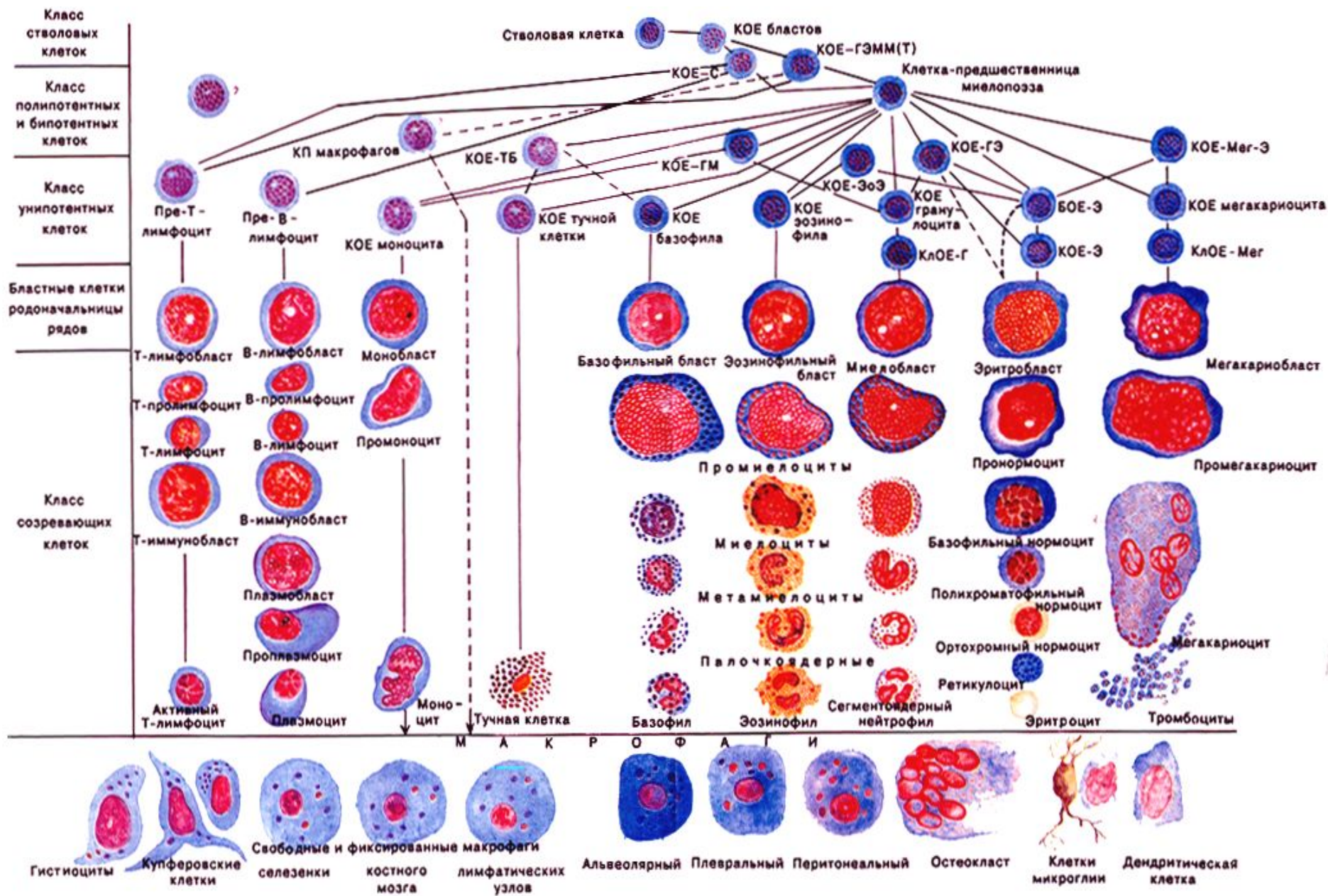
Лимфоциты волосатоклеточного лейкоза

Парапротеинемические гемобластозы.

***- опухоли системы В - лимфоцитов,
дифференцирующиеся до стадии секреции
иммуноглобулинов и продуцирующих в
избыточном количестве патологические
иммуноглобулины***

- Особенности:

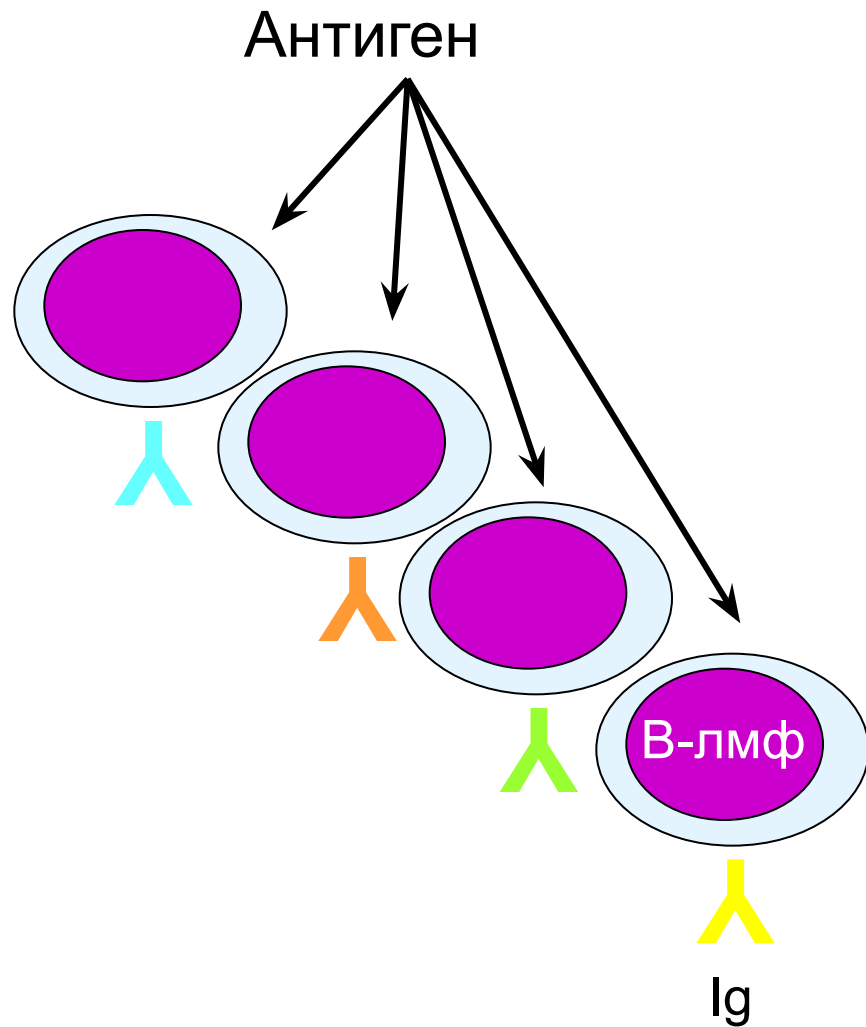
- 1) опухолевые клетки сохраняют способность синтеза и секреции Ig.
- 2) В-клеточные лейкозы.
- 3) основной субстрат этой опухоли представлен лимфоцитами и плазматическими клетками.
- 4) Опухолевые клетки синтезируют парапротеин, состоящий из тяжелых и легких цепей.



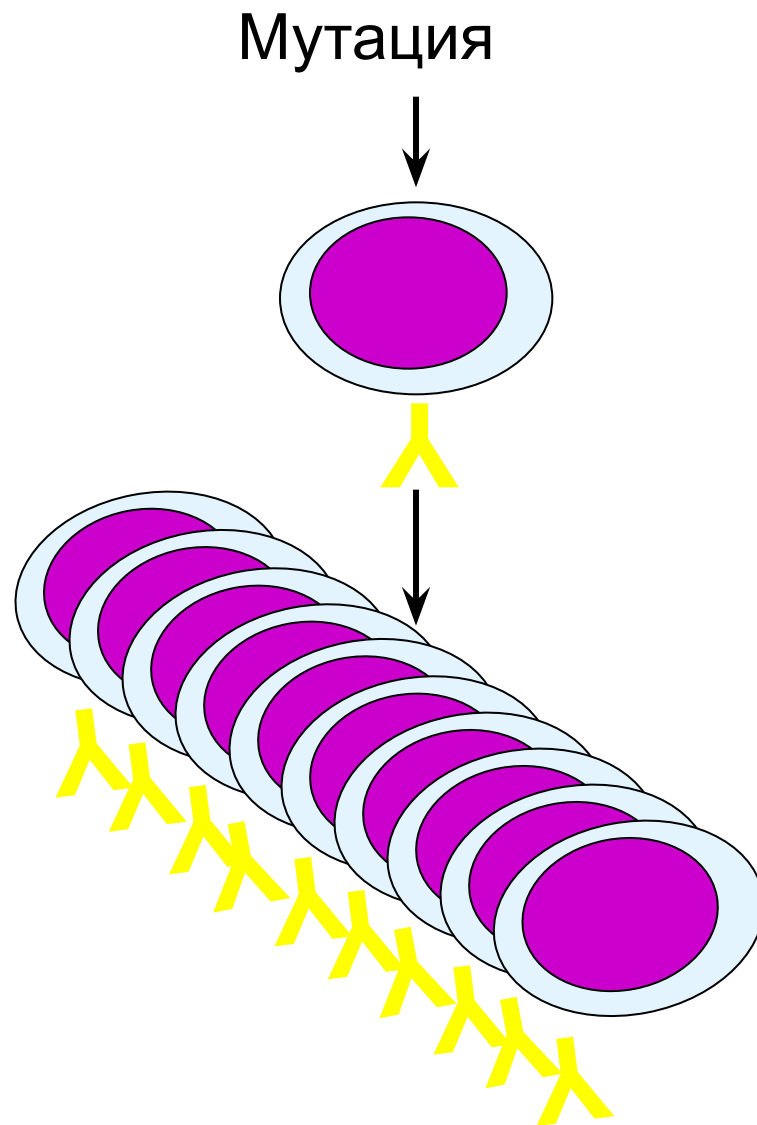
Парапротеинемические гемобластозы.

- Патогенез.
- Основной отличительной особенностью этих заболеваний является продукция моноклонального иммуноглобулина (М-компонент, М-градиент, М-протеин, парапротеин), который и определяется в сыворотке крови и (или) моче.
- Каждый моноклональный иммуноглобулин продуцируется одним клоном плазматических клеток.
- Моноклональная продукция может характеризоваться синтезом структурно полноценных молекул иммуноглобулина Ig, фрагментов Ig или сочетанием тех и других.

Поликлоновая гаммапатия



Моноклоновая гаммапатия



Парапротеинемические гемобластозы

- Основную часть составляет **IgG**. При миеломе у большинства больных моноклональный синтез тяжелых цепей сочетается с избыточным синтезом легких цепей, которые выделяются в мочу и являются основной причиной нефротоксичности.
- **Моноклональные легкие цепи известны как белок Бенс-Джонса.**
- Секреция IgD выявляется в 1-2% случаев.
- Миелома с секрецией Ig M и Ig E встречается крайне редко.
- Особую группу образуют **болезни тяжелых цепей**, при которых моноклональная продукция представлена структурно дефектными тяжелыми цепями, лишенными легких цепей.
- Часть парапротеинов обладает свойствами **криоглобулинов**: при T ниже 37C их растворимость ухудшается и они образуют обратимый преципитат в виде геля, хлопьев или кристаллов.
- **Лимфомы и УПД** характеризуется продукцией

Лабораторная диагностика Парапротеинемических гемобластозов.

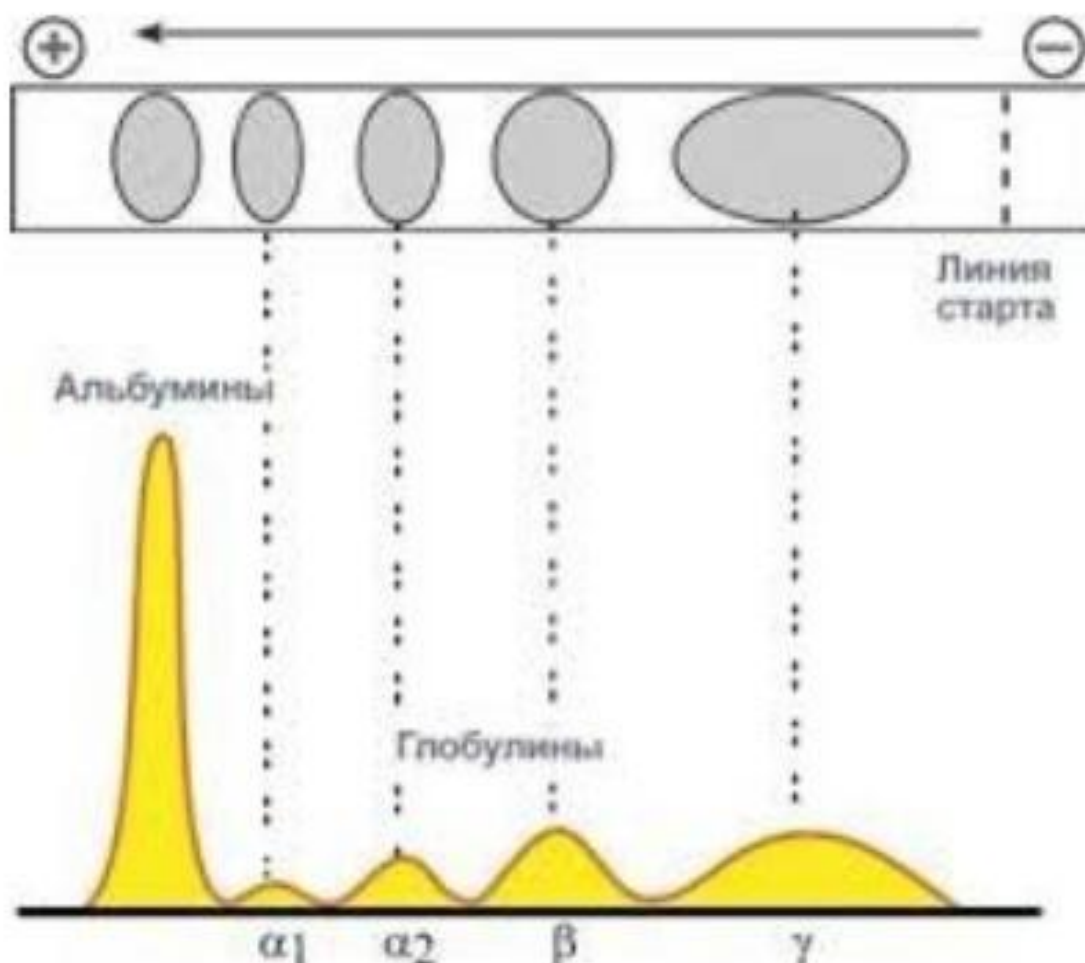
- 1) повышение СОЭ, которое является результатом увеличения глобулиновой фракции крови за счет моноклонального Ig.
- 2) повышение уровня общего белка сыворотки за счет фракции глобулинов.
- 3) синдром гипервязкости.
- При подозрении на наличие протеинемии проводят электрофоретическое исследование сыворотки и концентрированной мочи, а также определяют количество Ig трех классов (G, A, M).

Лабораторная диагностика парапротеинов.

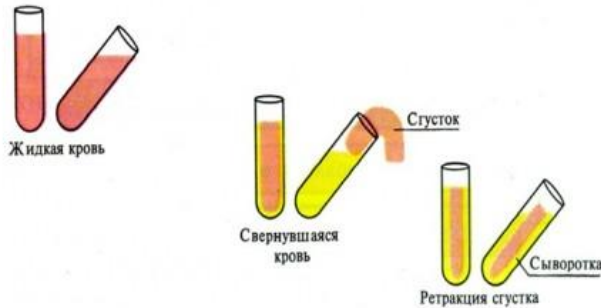
- Разделение растворенных белков под действием постоянного электрического поля - **белковый электрофорез**. Электрофоретическое разделение нормальной сыворотки человека в агарозном геле позволяет выявить следующие фракции: преальбумин, альбумин и 5 глобулиновых зон - α_1 , α_2 , β_1 , β_2 и γ (ее формирует в основном IgG).
- **Поликнолальные Ig** отличаются разной подвижностью в эл. поле, поэтому область их миграции представляет собой **широкое диффузное пятно** без четких границ.
- **Моноклональные Ig** образуют, как правило, узкую, **четко ограниченную полосу**, называемую **M-градиентом**. Интенсивность окрашивания каждой из фракций пропорциональна количеству белка, ее образующего. Кроме этого количество парапротеина в биологических

Белковые фракции плазмы крови

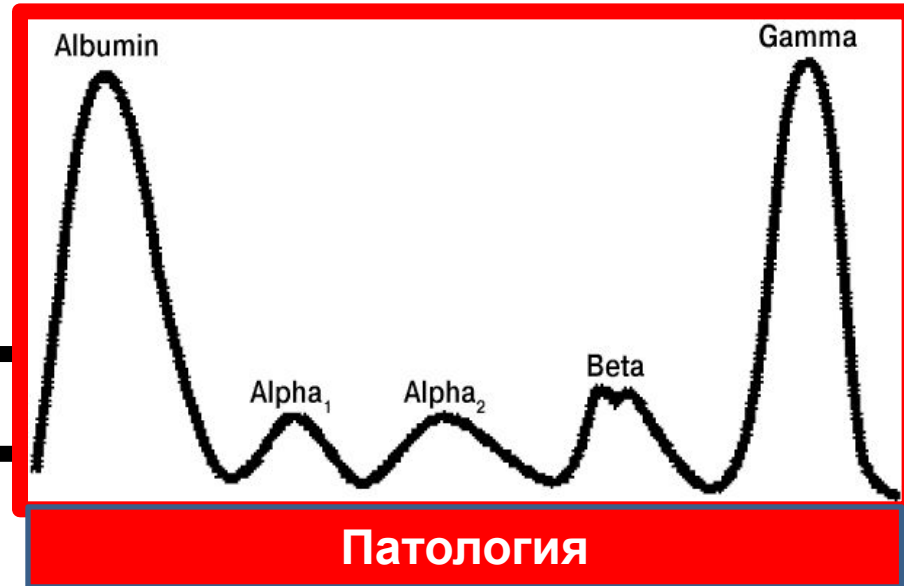
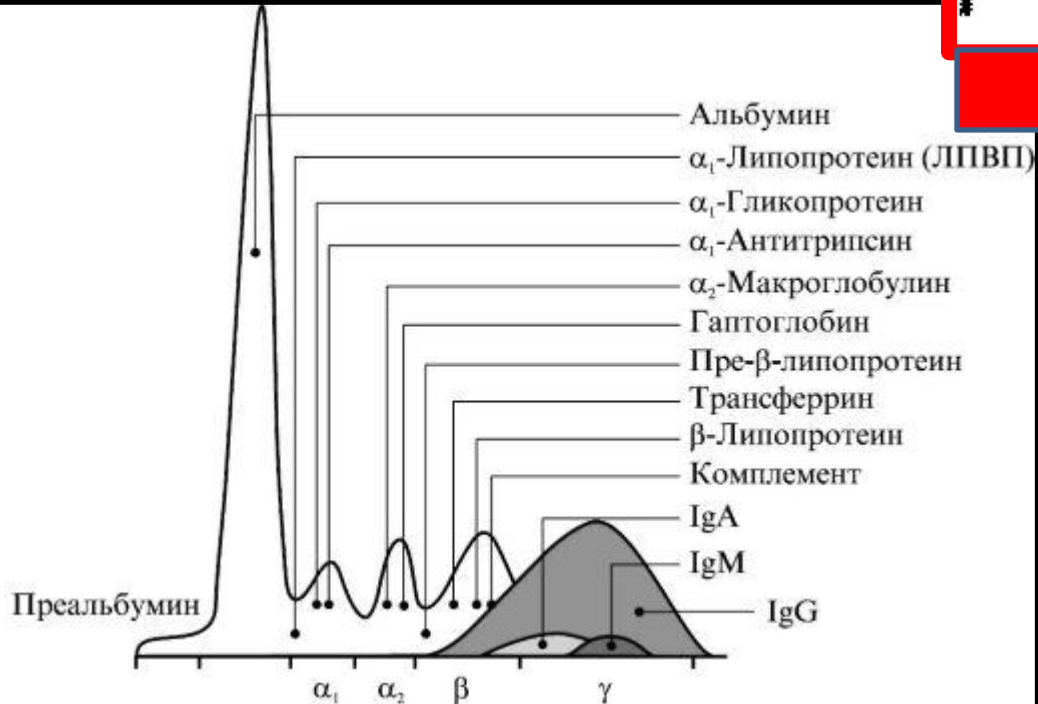
способ разделения белков на фракции – **электрофорез** (основанный на движении заряженных белковых макромолекул различного молекулярного веса в стационарном электрическом поле).



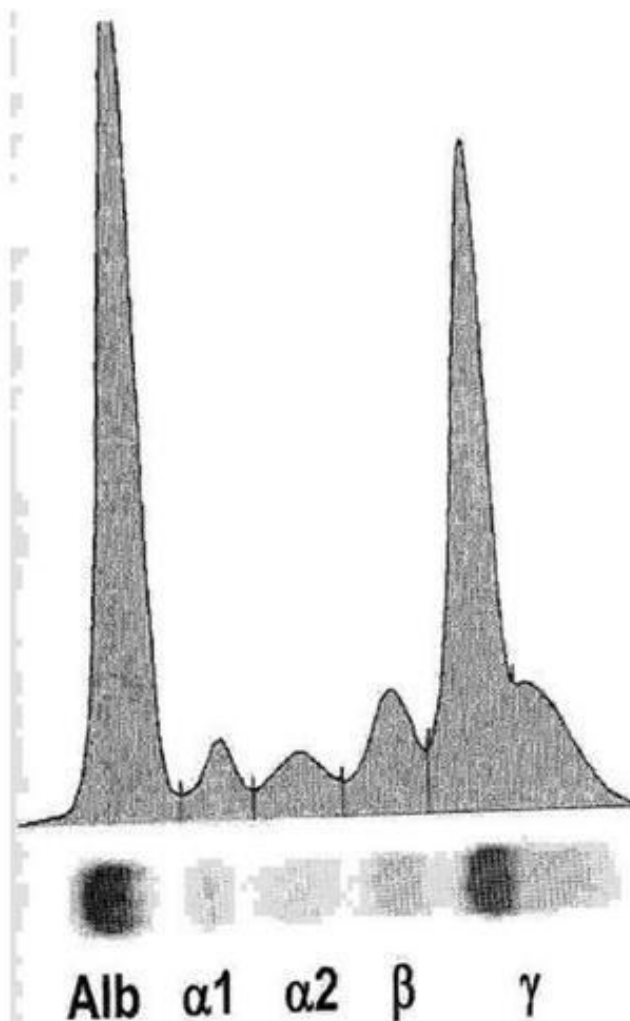
Лабораторная диагностика парапротеинов.



- Норма



**Моноклоновая γ -
патия.
Моноклоновый белок
сыворотки при
денситометрии после
электрофореза на
агарозном геле. Пик в
 γ -фракции .**



Парапротеинемические гемобластозы.

Классификация.

- 1) **Миеломная болезнь (плазмоцитома, множественная миелома)** — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией в костном мозге, реже в экстрамедуллярных очагах, плазматических клеток, синтезирующих моноклональный иммуноглобулин (IgG, IgA, IgD, IgE) и/или легкие цепи (κ, λ).

Наиболее распространенная форма (ее частота составляет 3:100 000 населения в год). Наибольшая частота приходится на возраст 40-70 лет, одинаково часто поражает и мужчин и женщин.

- 2) **Болезнь Вальденстрема (макроглобулинемический лимфоматоз)** — В-клеточная опухоль, морфологически представленная лимфоцитами, зрелыми плазматическими клетками и переходными формами клеток, секретирующими моноклональный IgM.

Редкое заболевание. Ежегодно регистрируется около 3 новых случаев на 1 млн. населения. Средний возраст около 60 лет. В возрастной группе моложе 40 лет заболевание практически не встречается. Несколько чаще болеют мужчины.

- 3) **Болезнь тяжелых цепей (болезнь Франклина)** — В-клеточные лимфатические опухоли с гетерогенной клинической и морфологической картиной и секрецией тяжелых цепей (Н-цепи) различных классов иммуноглобулинов.

Чаще до 30 лет, 85% больных житель бассейна Средиземного моря.

Миеломная болезнь

(множественная миелома)

Миеломная болезнь — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией в костном мозге, реже в экстрамедуллярных очагах, плазматических клеток, синтезирующих моноклональный иммуноглобулин (IgG, IgA, IgD, IgE) и/или легкие цепи (κ, λ).

Среди этиологических факторов выделяют вирус герпеса 8-го типа.

В патогенезе заболевания большую роль придают активирующему действию **некоторых цитокинов**, в частности **ИЛ-6**, который **поддерживает пролиферацию плазматических клеток и предотвращает их апоптоз**.

Выживаемость и рост опухолевых клеток во многом зависят от стромального микроокружения костного мозга.

Адгезия миеломных клеток к внеклеточному матриксу костного мозга с помощью адгезивных молекул [CD44, VLA-4, VLA-5, CD11a, CD56, CD54 (ICAM-1), CD138, MPC-1] **локализует опухолевые клетки в костномозговом микроокружении**.

Синдекан-1 (CD138) регулирует рост и выживаемость опухолевых клеток, а его повышение в крови коррелирует с плохим прогнозом. Адгезия миеломных клеток через синдекан-1 к коллагену активирует **матриксную металлопротеиназу-1, способствуя резорбции костей и инвазии опухоли**.

Кроме того, находясь в тесном физическом контакте со стромальным микроокружением костного мозга, **миеломные клетки секретируют цитокины (TNF-α, TGF-β, VEGF), которые в дальнейшем стимулируют секрецию ИЛ-6 стромальными клетками костного мозга, способствуя остеолизу**.

Этиология

1. Ионизирующая радиация
2. Генетическая предрасположенность к развитию МБ
3. Цитогенетические нарушения. Мутация супрессорных генов
4. Хроническая антигенная стимуляция В-лимфоцитов и их трансформация в плазматические клетки с последующей продукцией парапротеинов
5. Длительный контакт с нефтепродуктами, бензолом, асбестом
6. Недостаточная активность Т-лф-супрессоров, что способствует неограниченной пролиферации В-клеток

Иммунохимические варианты множественной миеломы

1. G-миелома	55-65%
2. A-миелома	20-25%
3. D-миелома	2-5%
4. E-миелома	
5. Болезнь легких цепей	12-20%
6. М-миелома	0,5%
7. Диклоновые миеломы	1-4%

Миеломная болезнь (множественная миелома)

- **Клиническая картина:** остеодеструкция плоских костей, полинейропатии, миеломная нефропатия с развитием почечной недостаточности, реже гепатоспленомегалия, поражение лимфатических узлов, бактериальные и вирусные инфекции, геморрагический синдром, криоглобулинемия, амилоидоз.



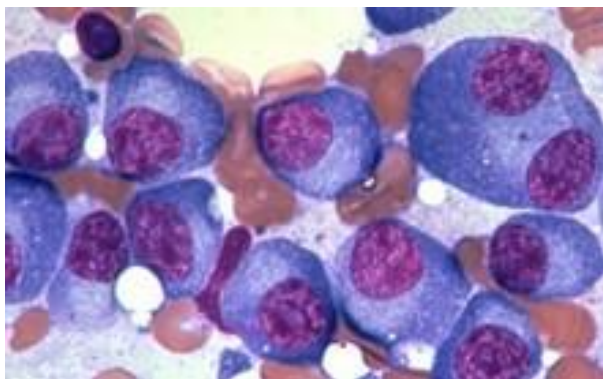
Одно из главных проявлений болезни – поражение костей. Поражение костей выявляется в виде остеопороза, патологических переломов. Наиболее характерны изменения в костях черепа: на рентгенограмме **дефекты костей выглядят как бы изъеденные молью**. Повышенное содержание кальция в сыворотке наблюдается у части больных и обусловлено усиленной резорбцией костей. Нарушение функций почек – опасное осложнение множественной миеломы и часто является причиной смерти больного. Механизм этих нарушений связан с протеинурией Бенс-Джонса и

Миеломная болезнь (множественная миелома)

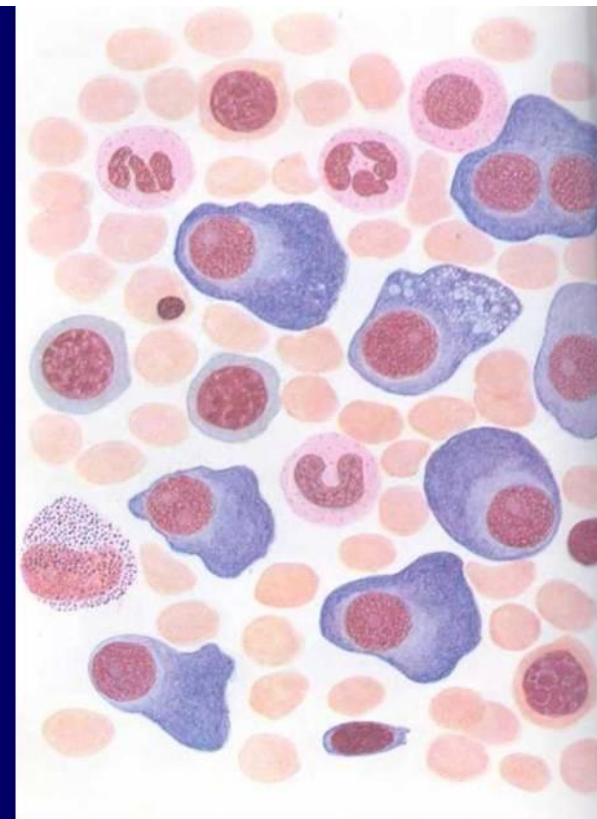
Диагностика

- В костном мозге при миеломной болезни отмечается плазмноклеточная инфильтрация с анизоцитозом клеток и их ядер, анаплазией и разной степенью зрелости. При миеломной болезни в костном мозге встречаются многоядерные, многодольчатые плазматические клетки.
- Цитоплазма клеток имеет хорошо развитую эндоплазматическую сеть, в которой могут конденсироваться или кристаллизоваться иммуноглобулины в виде включений: виноградной грозди (клеток Мотта), телец Рассела, кристаллов.
- **Повышение скорости оседания эритроцитов** (в 70% случаев), агрегация эритроцитов в мазке крови в виде монетных столбиков, криоглобулинемия, гиперкальциемия.
Моноклональный иммуноглобулин в сыворотке крови и/или моче, выявляемого у 99% больных.
- Моноклональный IgG встречается у 50%, IgA — приблизительно у 20%, моноклональные легкие цепи (белок Бенс-Джонса) — у 15%, IgD — у 2%, биклональная гаммапатия — у 2% больных.
- При диагностике множественной миеломы ведущими являются три критерия:
 - 1. наличие более 10% плазматических клеток в миелограмме и(или) плазмноклеточная инфильтрация в биоптате.
 - 2. моноклональный Иг при иммуноэлектрофорезе.
 - 3. наличие остеолитических поражений скелета и (или) диффузный остеопороз.

Миеломная болезнь (множественная миелома)

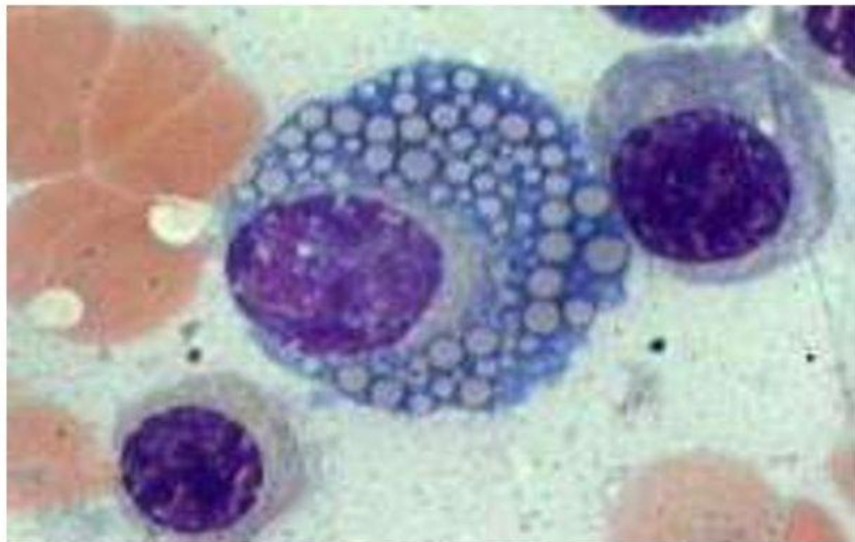


Мазок нормального красного костного мозга



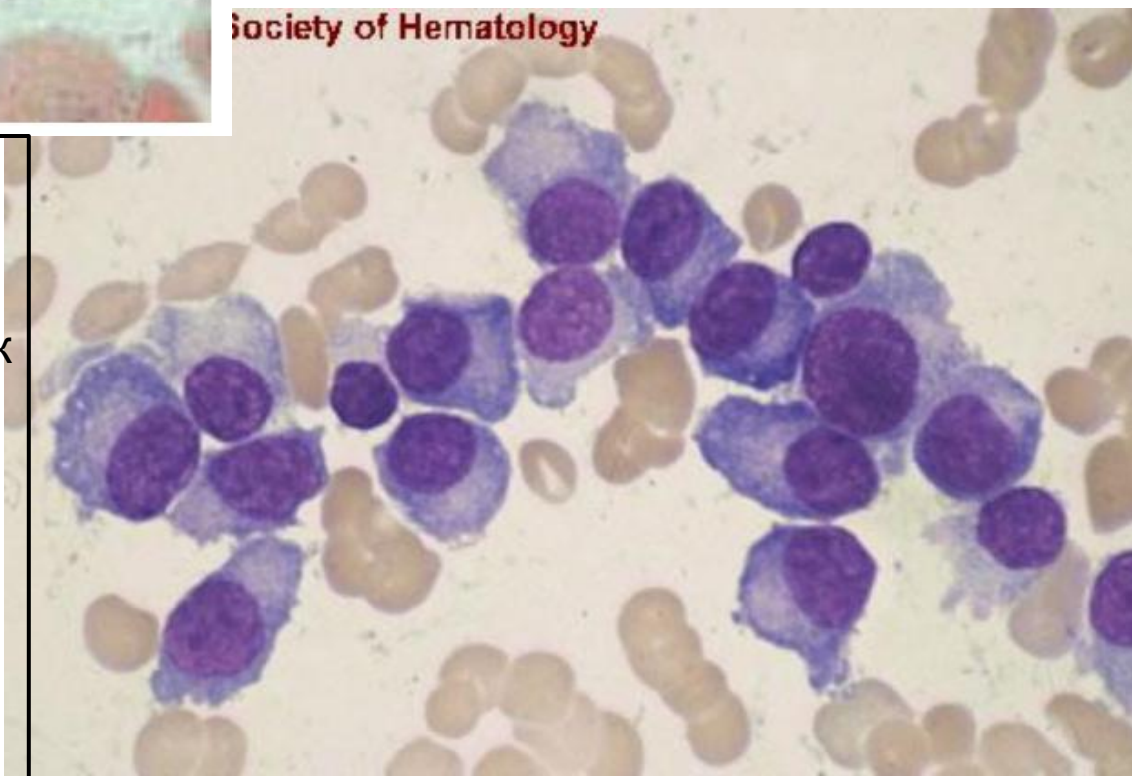
Мазок красного костного мозга при миеломной болезни

Клетки Мотта



Миеломная болезнь (множественная миелома)

До настоящего времени множественная миелома остается заболеванием, трудным для лечения, так как до 30% больных оказываются первично резистентными к цитостатической терапии. Комплексное использование химиотерапии и стероидных гормонов позволяет



Макроглобулинемия

Вальденстрема

- **Макроглобулинемия Вальденстрема** — В-клеточная опухоль, морфологически представленная лимфоцитами, зрелыми плазматическими клетками и переходными формами клеток, секретирующими моноклональный IgM.
 - Опухолевая трансформация происходит на уровне постгерминальных В-лимфоцитов.
 - Макроглобулинемия Вальденстрема составляет 1,5% всех случаев В-клеточных лимфом. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет.
 - **Иммунофенотип**: опухолевые клетки экспрессируют поверхностные и цитоплазматические иммуноглобулины, обычно IgM, В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a), CD38.
- Цитогенетика**: в 50% случаев имеют место транслокация t(9;14), нарушение сборки генов тяжелых или легких цепей Ig.

Макроглобулинемия

Вальденстрема

- **Формы течения:** бессимптомная, медленно прогрессирующая (продолжительность жизни более 5 лет), быстро прогрессирующая (длительность жизни около 2,5 лет).
- **Особенность болезни** – макроглобулинемия – появление в крови особых, гигантских глобулинов с молекулярным весом >1000000 дальтон, относящихся к классу IgM. В сыворотке моноклонального IgM >30 г/л.
- **Картина крови:** анемия, лейкопения с нейтропенией, лимфоцитоз, часто моноцитоз. По мере прогрессирования болезни нарастает тромбоцитопения. СОЭ всегда резко увеличена.

Клинические проявления МВ.

Обусловлены пролиферацией лимфоидных элементов в костном мозге, печени, селезенке, лимфоузлах и накоплением в сыворотке крови высокомолекулярных IgM.

- **Общие симптомы:** слабость, потливость, артралгии, субфебрилитет, похудание, кожный зуд.
- **Гепатоспленомегалия, лимфаденопатия.**
- **Геморрагический синдром** в результате гиперпротеинемии с резким повышением вязкости крови, замедлением кровотока, тромбозами, стазами и разрывами мелких сосудов. В связи с функциональной неполноценностью тромбоцитов, окутанных муфтой белка, нарушается тромбопластинообразование: избыток макроглобулина блокирует гемостаз на разных этапах, ингибируя различные факторы свертывания.
- **Синдром повышенной вязкости крови** (парапротеинемическая кома при нарушении кровообращения в артериолах и капиллярах головного мозга).
- **Макроглобулинемическая ретинопатия** (расширение вен сетчатки, кровоизлияния, отек сосков зрительного нерва, отложение на сетчатке белковых масс).
- **Синдром недостаточности антител.**
- **Протеинурия Бенс-Джонса.**

Макроглобулинемия

Вальденстрема

- **Диагностика**
- **В костном мозге** отмечаются **пролиферация лимфоцитов**, иногда с плазматизированной цитоплазмой, **увеличение плазматических клеток** (до 15-20%), тучных клеток.
- При гистологическом исследовании костного мозга выявляют диффузную, интерстициальную или паратрабекулярную пролиферацию лимфоцитов, плазмоцитов и их переходных форм, фиброз стромы.
- Картина **периферической крови** характеризуется **анемией**, нередко наблюдается **лейкопения с нейтропенией**, но чаще количество лейкоцитов нормальное, может наблюдаться моноцитоз. По мере прогрессирования заболевания развивается тромбоцитопения. Скорость оседания эритроцитов всегда резко увеличена. В сыворотке крови отмечается **гиперпротеинемия**, а **на электрофореграмме — М-градиент** класса IgM, в моче — белок Бенс-Джонса.

Диагностика МВ.

```
graph TD; A[Диагностика МВ.] --> B[Морфологическое доказательство преимущественно костномозгового лимфопролиферативного процесса]; A --> C[Выявление моноклоновой макроглобулинемии типа IgM (не менее 10-15% от общего белка)];
```

Морфологическое
доказательство
преимущественно
костномозгового
лимфопролиферативного
процесса

Выявление
моноклоновой
макроглобулинемии
типа IgM
(не менее 10-15%
от общего белка)

Электрофорез белков сыворотки крови и мочи на бумаге выявляет узкую полосу макроглобулина в зоне миграции гамма- и альфа-глобулинов.

Лимфомы

- **Лимфома** — группа гематологических заболеваний лимфатической ткани, характеризующихся увеличением лимфатических узлов и/или поражением различных внутренних органов, в которых происходит бесконтрольное накопление «опухолевых» лимфоцитов.
- Первые симптомы лимфом — увеличение размеров лимфатических узлов разных групп (шейных, подмышечных или паховых).
- Для лимфом характерно наличие первичного опухолевого очага, подобно солидным опухолям (латин. solid-твёрдый). Однако лимфомы способны не только к метастазированию (как солидные опухоли), но и к диссеминации по всему организму одновременно с формированием состояния, напоминающего лимфоидный лейкоз.
- Выделяют
- 1 лимфому Ходжкина (лимфогранулематоз)

Лимфомы

- Термином **неходжкинские лимфомы** обозначают довольно большую группу лимфом, которые не являются болезнью Ходжкина (лимфогранулематозом).
- Решение о принадлежности лимфомы к группе неходжкинских лимфом или к болезни Ходжкина принимается после **гистологического исследования образца биопсированной ткани**.
- Если при микроскопическом исследовании находят специфические для **болезни Ходжкина клетки Березовского-Штернберга-Рида**, то ставят диагноз болезни Ходжкина. Если эти специфические клетки не находят, то лимфому относят к группе неходжкинских.

Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз, ЛГМ)

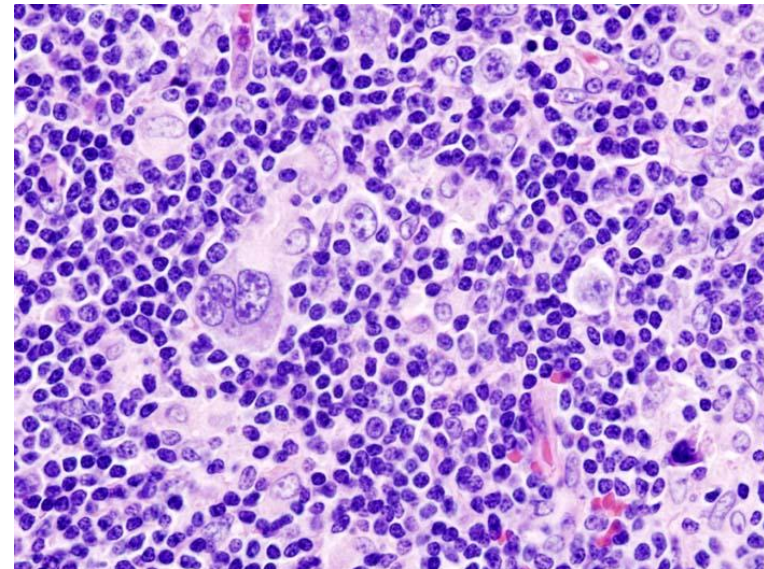
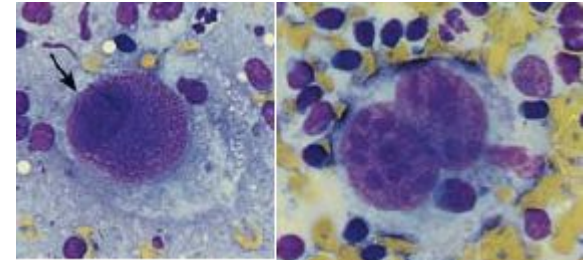
Злокачественное заболевание лимфоидной ткани, характерным признаком которого является наличие гигантских **клеток Рид-Березовского-Штернберга** (RSCs), обнаруживаемых при микроскопическом исследовании поражённых лимфатических узлов. Происходят от **В-лимфоцитов**, 30-50 мкм

обычно CD30⁺ (Ki-1), CD15⁺, CD45⁻, CD19⁻, CD20⁻.
Вероятно вызвана **вирусом Эпштейна-Барр**.

Болеют взрослые и дети.

Частота возникновения заболевания — примерно 1/25 000 человек/год, что составляет около 1 % от показателя для всех злокачественных новообразований в мире и примерно 30 % всех злокачественных лимфом.

Прогноз лечения у детей - 90% излечивается
У взрослых — 5-летняя выживаемость 70-84%



Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз, ЛГМ)

- **Патогенез.** Опухолевым субстратом ЛГМ являются специфические гигантские клетки с дольчатым ядром и огромными ядрышками **Рид- Штернберга (Березовского-Штернберга)** в отечественной литературе).
- Эти клетки в 80% случаев происходят из зрелых, медленно пролифелирующих В-лимфоцитов зародышевого центра фолликулов лимфатического узла, утративших способность к апоптозу и синтезу иммуноглобулинов.
- Эти клетки являются мишенями для атаки со стороны нормальных Т-лимфоцитов, которые и сдерживают опухолевый рост. **Истощение пула Т-лимфоцитов** по мере развития ЛГМ сопровождается ослаблением клеточного иммунного ответа и прогрессирующим ростом опухоли. ЛГМ свойственно резкое угнетение Т-клеточного иммунитета.
- **Диагноз.** Диагноз ЛГМ устанавливают исключительно морфологически и считают доказанным только в том случае, если при гистологическом исследовании найдены специфические клетки **Рид- Штернберга**.
- **Клиника.** При всем многообразии клинической картины ЛГМ проявляется в основном **увеличением Л/узлов**. Распространенность процесса характеризуется 4 стадиями. Характерных изменений в п.крови не наблюдается. Т.к. ЛГМ сопровождается угнетением Т-клеточного иммунитета, то наиболее часто больные подвержены **вирусным инфекциям, в первую очередь герпетическим**.
- **Терапия.** Полихимиотерапия и лучевая терапия проводятся в комбинации или изолированно и зависят от стадии ЛГМ, чувствительности опухоли к лечению и наличия рецидива. Отсутствие заболевания после 10 лет после ремиссии можно расценивать как излечение.

Неходжкинские лимфомы

- Неходжкинские лимфомы являются гетерогенной группой неопластических заболеваний, происходящих из иммунной системы. Характеристикой лимфомы являются **стадия дифференцировки клеток**, из которых состоит опухоль, и **характер роста внутри вовлеченного лимфоузла** (фолликулярный или диффузный).

Этиология неходжкинских лимфом

- **Инфекционные**

- [Вирус Эпштейна-Барр](#) — ассоциирован с [лимфомой Бёркитта](#), [лимфогранулематозом](#), фолликулярной дендритно-клеточной саркомой, экстранодальной НК-Т-клеточной лимфомой
- [Вирус человеческого Т-клеточного лейкоза](#) — ассоциирован с Т-клеточной лимфомой у взрослых;
- [Helicobacter pylori](#) — ассоциирована с MALT-лимфомой [желудка](#);
- Вирус герпеса человека 8-го типа — ассоциирован с первичной эффузионной лимфомой, многоцентральной болезнью Кастлмена;
- Вирус гепатита С — ассоциирован с лимфомой селезёночной маргинальной зоны, лимфоплазматической лимфомой, диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой;
- ВИЧ-инфекция.

- **Воздействие канцерогенов и мутагенов**

- Развитию лимфом способствуют некоторые химические [канцерогены](#) и [мутагены](#), в частности такие, как полихлорированные бифенилы (ПХВ), дифенилгидантоин (фенитоин), диоксин, некоторые фенокси-гербициды.
- Также развитию лимфом способствует приём [цитостатических химиопрепаратов](#), особенно [алкилирующих препаратов](#), воздействие [ионизирующей радиации](#), в том числе медицинская [лучевая терапия](#).

- **Иммуносупрессия**

- Развитию лимфом, как и других видов злокачественных новообразований, способствует приём [иммуносупрессоров](#), в частности [глюкокортикоидов](#), [циклоспорина](#).

- **Генетические заболевания**

- Предрасполагают к развитию лимфом такие генетические заболевания, как синдром Клайнфельтера, синдром Чедиака-Хигаси, синдром атаксии-телеангиэктазии.

- **Аутоиммунные заболевания**

- Предрасположенность к развитию лимфом создают также такие аутоиммунные заболевания, как синдром Шегрена, трофические язвы, [ревматоидный артрит](#), [системная красная волчанка](#).

Неходжкинские лимфомы

- **Клиническая картина.** Наиболее часто в дебюте заболевания появляется опухоль лимфатического узла или любой другой локализации. Часто сама опухоль не вызывает ни каких субъективных ощущений у больного и может быть обнаружена при случайном осмотре. Общая симптоматика складывается из обычных для неоплазий **слабости, повышенной утомляемости, снижении массы тела. Специфичность этих симптомов мала.**
- **Картина периферической крови обычно имеет минимальные отклонения от нормальной.** Часто у больных лимфомой наблюдается эозинофилия.
- При исследовании препаратов костного мозга обычно определяется нормальный клеточный состав, иногда может иметь место умеренное (около 20%) увеличение количества зрелых лимфоцитов. При распространении опухоли на костный мозг (лейкемизация) в аспирате определяются клетки морфологически схожие с клетками первичного очага лимфомы.

Неходжкинские лимфомы

- **Общие симптомы:**

- высокая температура (выше 38°C), причина её появления непонятна [симптом "В"]
- ночное потение [симптом "В"]
- потеря веса (больше 10 % за шесть месяцев) без видимой причины [симптом "В"]
- утомляемость, общая слабость и состояние "ничего не хочется", отсутствие аппетита, болезненное самочувствие

- **Специфические симптомы:**

- припухшие лимфатические узлы: они не болят, их можно прощупать, и они как бы спаяны между собой (например, в области головы, на шее, в подмышечных впадинах или в паху)
- боли в животе, расстройство желудка (может быть понос или запор), рвота и потеря аппетита. Эти симптомы появляются, если в брюшной полости поражены лимфоузлы или другие органы, например, селезёнка и печень
- хронический кашель, одышка: если поражены лимфоузлы в грудной полости, вилочковая железа и/или лёгкие и дыхательные пути
- болят кости и суставы: если поражены кости
- головные боли, нарушение зрения, рвота натащак, паралич черепно-мозговых нервов : если поражена центральная нервная система
- частые инфекции: т.к. снижен уровень здоровых белых клеток крови
- бледная кожа: низкий уровень красных клеток крови (анемия)
- склонность к точечным кровоизлияниям на коже (петехии): низкий уровень тромбоцитов

Неходжкинские лимфомы

- **Диагностика.** Диагноз лимфомы основывается на исследовании морфологического субстрата опухоли. Обычно исходной точкой диагностического поиска является обнаружение **немотивированного увеличения лимфатических узлов.**
- Увеличение лимфатического узла без видимых причин до размера **более 1 см** и существование такого увеличенного узла **более 1 месяца** является основанием для выполнения биопсии лимфоузла.
- По распространенности пораженных лимфатических узлов определяют стадию заболевания

Неходжкинские лимфомы

- Основным методом **диагностики лимфомы** – исследование поражённого лимфоузла (лимфатические узлы) или образца любой другой поражённой ткани. Пробы тканей получают хирургическим путём.
- Если есть скопления жидкости в полостях тела, например, в брюшной полости (**асцит**), или в грудной полости (**плевральный выпот**), то можно исследовать клетки этих жидкостей без хирургическому вмешательству. Точно также обходятся без хирургического вмешательства, если раковые клетки есть в костном мозге. Тогда делается костномозговая пункция.
- Опухолевую ткань, которую получили с помощью пункции (костный мозг, жидкость в полостях тела) или хирургическим путём, отправляют на цитологический, иммунологический и генетический анализ.

Стадирование лимфом

Стадия болезни	Распространение опухоли
Стадия I	Опухоль поразила отдельные лимфоузлы одной анатомической группы или поразила одну лимфоидную ткань (без локального распространения). Но: сюда не входит поражение лимфоидной ткани внутри груди и в брюшном пространстве, или в области внешних оболочек головного мозга.
Стадия II	Опухоль поразила лимфоузлы нескольких анатомических групп или другие лимфоидные ткани (с локальным распространением и без локального распространения). Но все поражённые опухолью регионы находятся по одну сторону диафрагмы. Нет опухоли в лимфоидной ткани внутри груди, нет опухоли внешних оболочек головного мозга и нет опухоли в брюшной полости, которые невозможно полностью удалить.
Стадия III	Опухоль поразила лимфоузлы или лимфоидную ткань с обеих сторон диафрагмы. Или: опухоль поразила лимфоидную ткань или другие органы внутри груди (средостение, плевра, вилочковая железа, лёгкие) Или: обширные неоперабельные опухоли в брюшной полости Или: опухоль поразила внешние оболочки головного мозга и/или кости

Неходжкинские лимфомы

В-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов

Хронический лимфоцитарный лейкоз¹/
лимфоцитарная лимфома²
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
Лимфоплазмочитарная лимфома
Селезеночная лимфома маргинальной зоны
Волосатоклеточный лейкоз
Плазмочелочная миелома
Моноклональная гаммапатия неопределённого значения
Солидарная плазмочитома
Внекостная плазмочитома
Первичный амилоидоз
Болезни тяжёлых цепей
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны
лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками
(MALT-лимфома)
Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны
Фолликулярная лимфома

Лимфома из клеток зоны мантии
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
Медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома
Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома
Первичная лимфома серозных полостей
Лимфома Бёркитта¹ /
лейкоз Бёркитта²

Т-клеточные опухоли

Опухоли из предшественников Т-лимфоцитов

Т-лимфобластный лейкоз¹ /
лимфома из предшественников Т-клеток² (острый лимфобластный лей

Т- и НК-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов

Лейкозы и первично диссеминированные лимфомы

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
Т-клеточный лейкоз из крупных гранулярных лимфоцитов
Агрессивный НК-клеточный лейкоз
Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых

Кожные лимфомы

Грибовидный микоз
Синдром Сезари
Первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома
Лимфоматоидный папулёз

Другие экстранодальные лимфомы

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип
Т-клеточная лимфома типа энтеропатии
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома
Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной клетчатки

Лимфомы лимфатических узлов

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
Лимфома из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов
Анапластическая крупноклеточная лимфома

Опухоль неопределенной дифференцировки

Бластная НК-клеточная лимфома

Фолликулярная лимфома

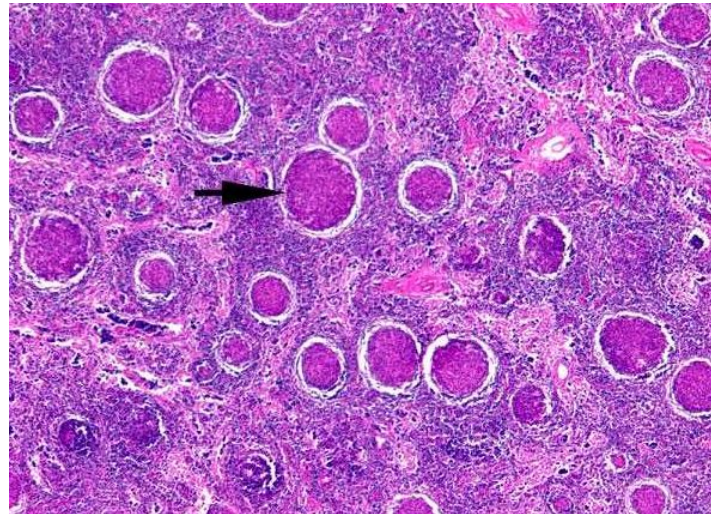
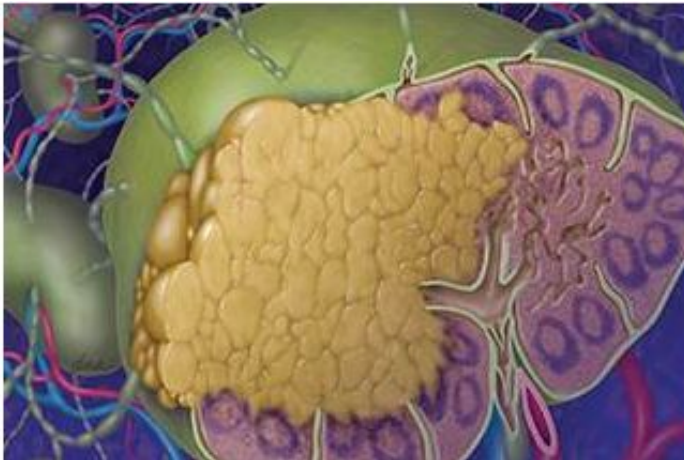
Лимфома с низкой степенью злокачественности (индолентная), поражает лимфоузлы, при прогрессии – костный мозг, печень, селезенку. Взрослый возраст. Средняя продолжительность жизни составляет 6-10 лет. Примерно в 30% случаев наблюдаются спонтанные ремиссии.

Иммунофенотип клеток CD19+, CD10+, CD20+, CD5-,

Генетика

t(14;18)(q32;q21) химерный онкоген IGН/BCL2

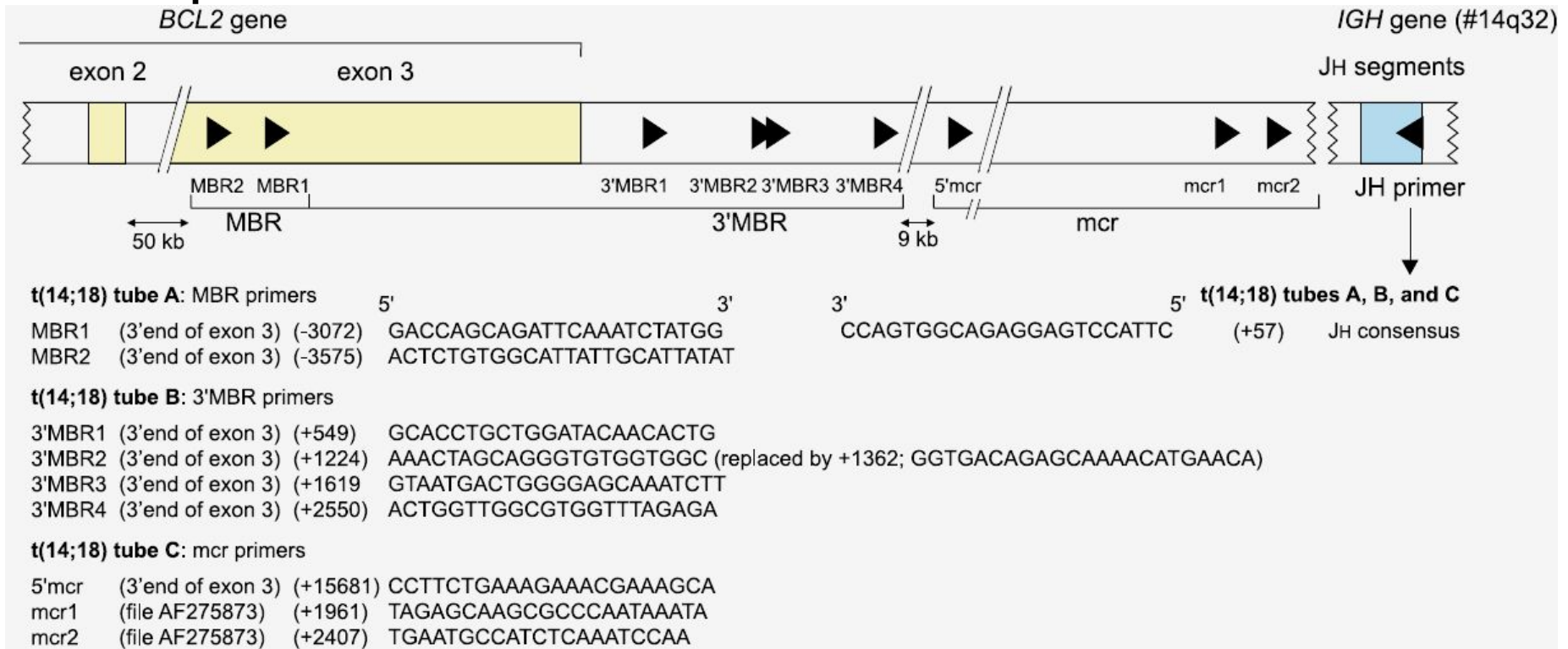
80-90% фолликулярной лимфомы, 30% диффузной В-крупноклеточной лимфомы



Фолликулярная лимфома

t(14;18)(q32;q21) химерный онкоген IGH/BCL2

80-90% фолликулярной лимфомы, 30% диффузной В-крупноклеточной лимфомы



Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДКБЛ)

Агрессивная лимфома, 40% всех неходжкинских лимфом взрослых
Лечатся плохо

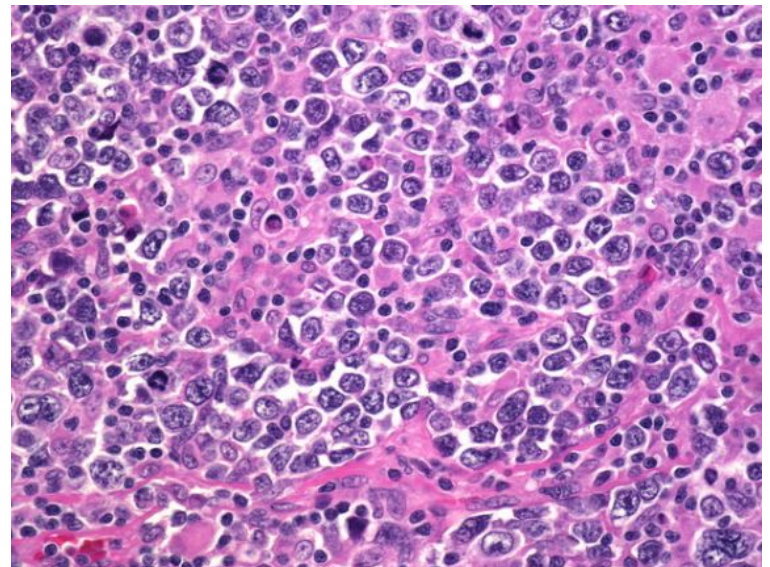
Иммунофенотип CD19+; CD22+; CD10-/++; slg+

Генетика

t(14;18) и p53 мутации (20%)

3q27 rearrangements (BCL6) (6-30%)

c-MYC Rearr (7-10%)



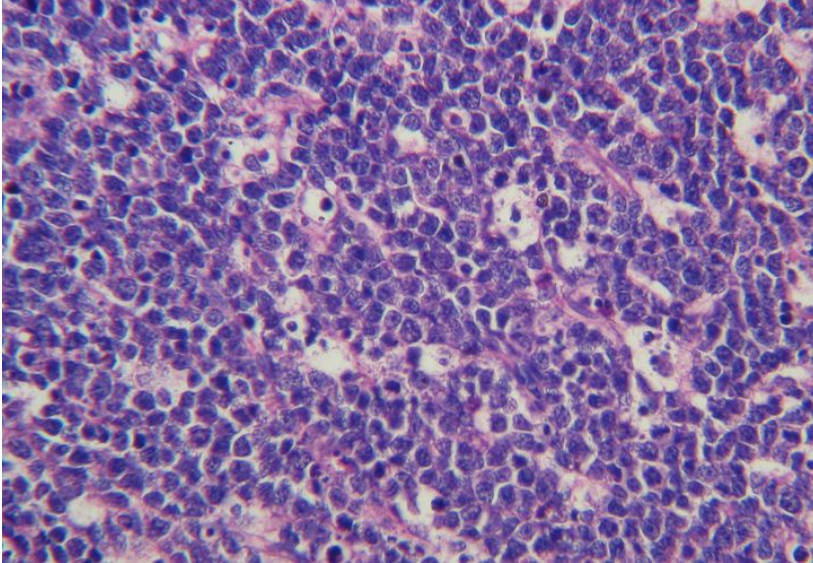
Лимфома Беркитта

ЛБ - опухоль из клеток герминативного центра фолликулов со зрелым В-клеточным иммунофенотипом. Самая быстрорастущая из НХЛ - потенциальное время удвоения массы опухоли составляет в среднем 24 часа.

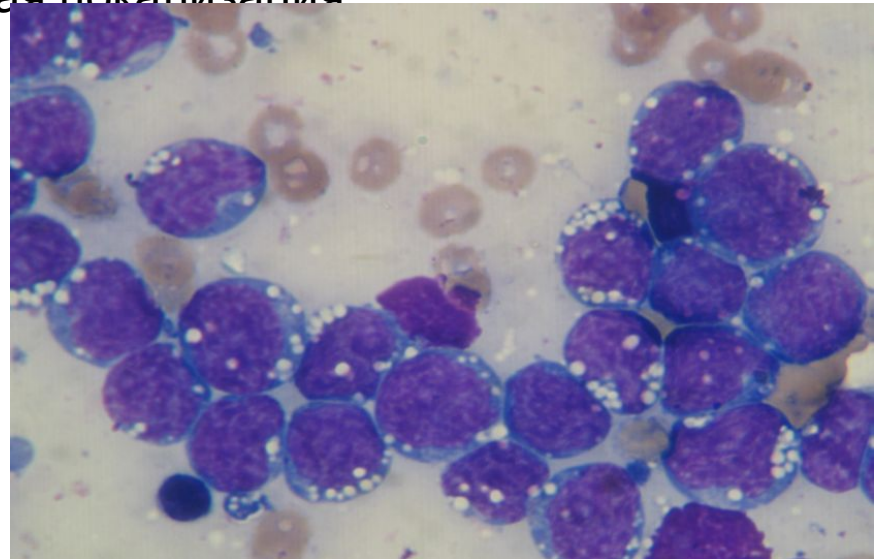
Существует три клинических и генетических подтипа:

- Эндемический – вызванный ЭБИ (Африка)
- Спорадический – генетические нарушения, частично инфекция ЭБВ
- Ассоциированный с иммунодефицитом

Для ЛБ характерна экстраподольная локализация



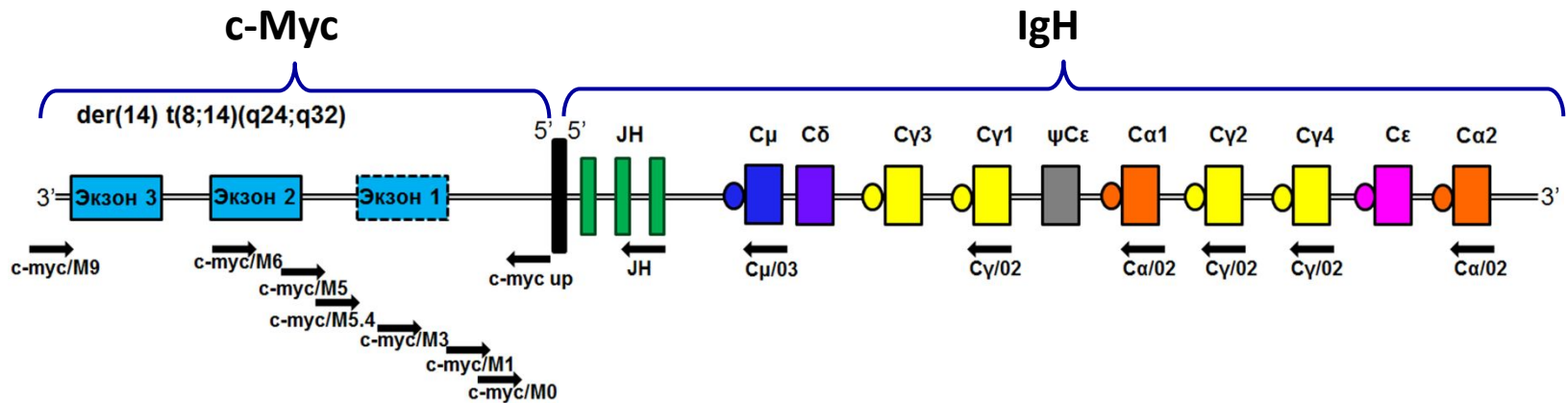
ЛБ, классический вариант. Клетки, тесно прилежащие друг к другу, образуют темный фон, на котором хорошо видны макрофаги. Картина



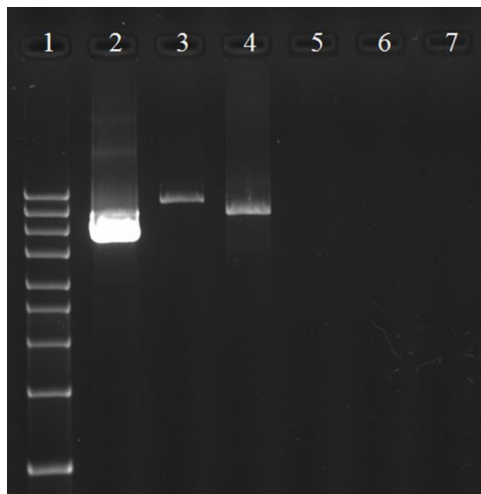
Бластные клетки средних размеров с выраженной базофилией и вакуолизацией цитоплазмы

Лимфома Беркитта

t(8;14)(q24;q32) химерный онкоген IGН/МУС
Встречается в 70% лимфомы Беркитта

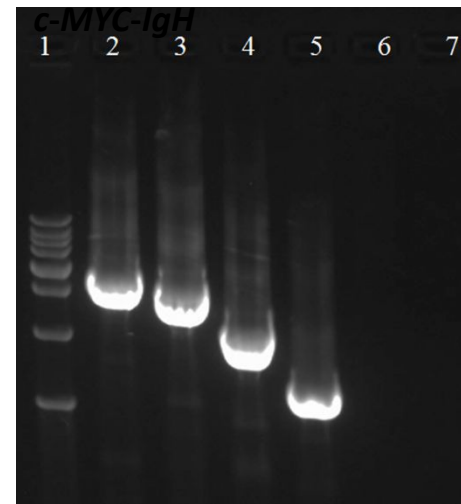


1-й шаг амплификации *с-МУС-IgH*:



1 – маркер молекулярного веса
 2 – *с-мус*/M6 и *с-мус* up
 3 – *с-мус*/M9 - *с-мус* up)
 4 – химерный ген *с-МУС-IgH*
с-мус/M6 и Cγ/02

2-й шаг амплификации



1 – маркер молекулярного веса
 2 – 5 – продукты амплификации
с-МУС-IgH: 2 – *с-мус*/M6 и Cγ/02
 3 – *с-мус*/M5 и Cγ/02
 4 – *с-мус*/M5.4 и Cγ/02
 5 – *с-мус*/M3 и Cγ/02

Грибовидный микоз/синдром Сезари (первичная Т-клеточная кожная лимфома)

Составляет 2-3% всех злокачественных лимфом.

- Заболевание развивается медленно. Характерно **поражение кожи в виде папул, эритемы**, которые постепенно изъязвляются и сопровождаются зудом.
- Развивается **алопеция** как следствие вовлечения в процесс волосистой части головы. Другим проявлением заболевания является **эритродермия с интенсивным зудом и непереносимостью холода**. Прогрессирование грибовидного микоза сопровождается лимфаденопатией, поражением печени, легких, центральной нервной системы.

Синдром Сезари рассматривается как лейкоемический вариант заболевания, который характеризуется лимфаденопатией, эритродермией и наличием в костном мозге и периферической крови **опухолевых Т-клеток**.

- В костном мозге и периферической крови обнаруживают **атипичные лимфоциты с мозговидными ядрами**, среди которых выделяют клетки большого размера (**классические клетки Сезари**) и мелкие. Ядра занимают большую часть клетки, они обычно округлой или овальной формы, с мозговидной, конвультивной структурой хроматина, чаще без нуклеол. Цитоплазма базофильная, расположена вокруг ядра в виде ободка, гранул не содержит. Мелкие клетки выявляются чаще больших, имеют размер малых лимфоцитов, изрезанную структуру хроматина (что соответствует его мозговидной структуре при электронной микроскопии) и узкий ободок цитоплазмы. Степень инфильтрации костного мозга клетками Сезари значительно варьирует.

Иммунофенотип: опухолевые клетки имеют фенотип зрелых Т-лимфоцитов (CD2, CD3, CD5, CD4). Описаны наблюдения синдрома Сезари со сниженной экспрессией CD2, CD3. Не экспрессируются CD8, CD7, CD30.

Грибовидный микоз/синдром Сезари

- **Синдром Сезари** – это запущенная форма фунгоидной (грибовидной) гранулемы. При синдроме Сезари кожа по всему телу покрасневшая, зудит, шелушится, и при прикосновении возникают болезненные ощущения. На коже также могут быть пятна, бляшки или опухоли.
- Злокачественные Т-лимфоциты обнаруживаются в крови.
- Фунгоидная гранулема не всегда прогрессирует в синдром Сезари.

