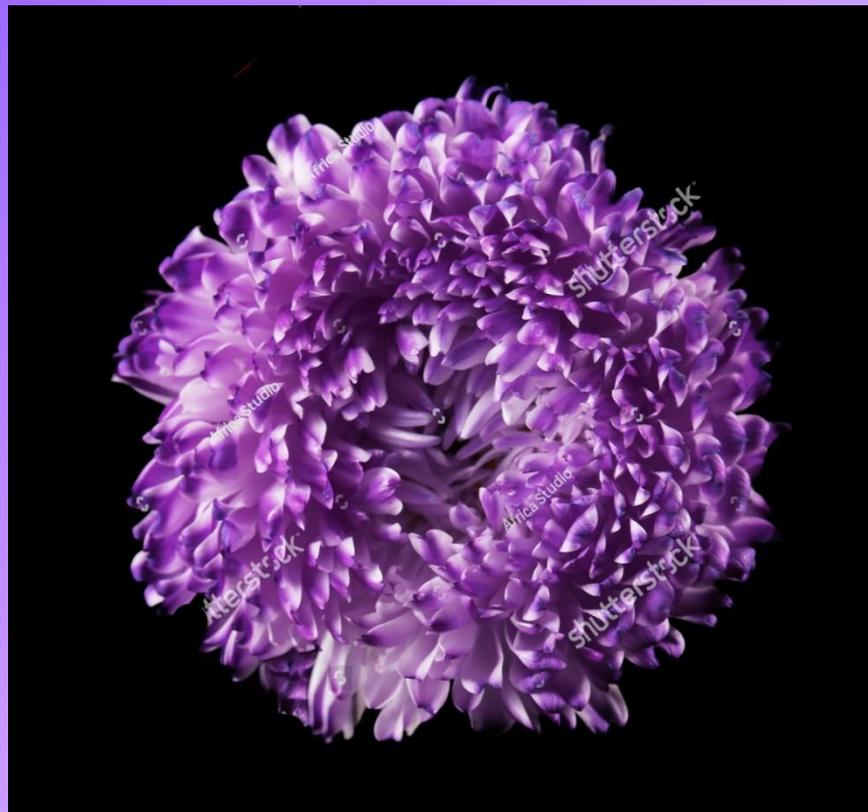
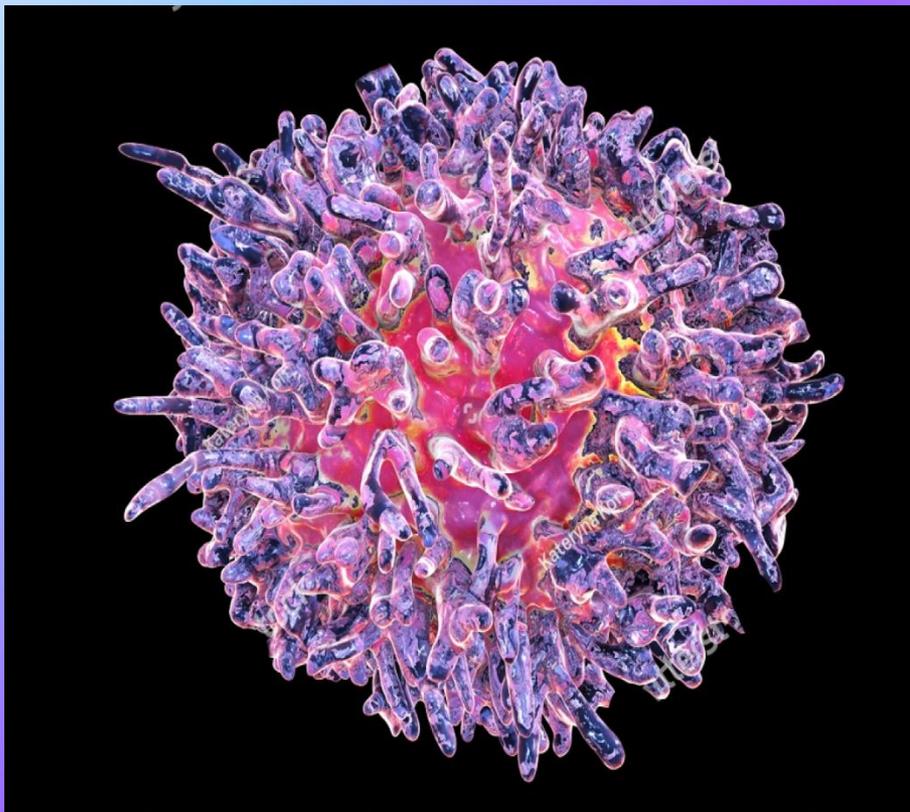


# ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ



Адмакина Анастасия, 6 курс

## 2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

### Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

Monoclonal B-cell lymphocytosis\*

B-cell prolymphocytic leukemia

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukemia

*Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable*

*Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*

*Hairy cell leukemia-variant*

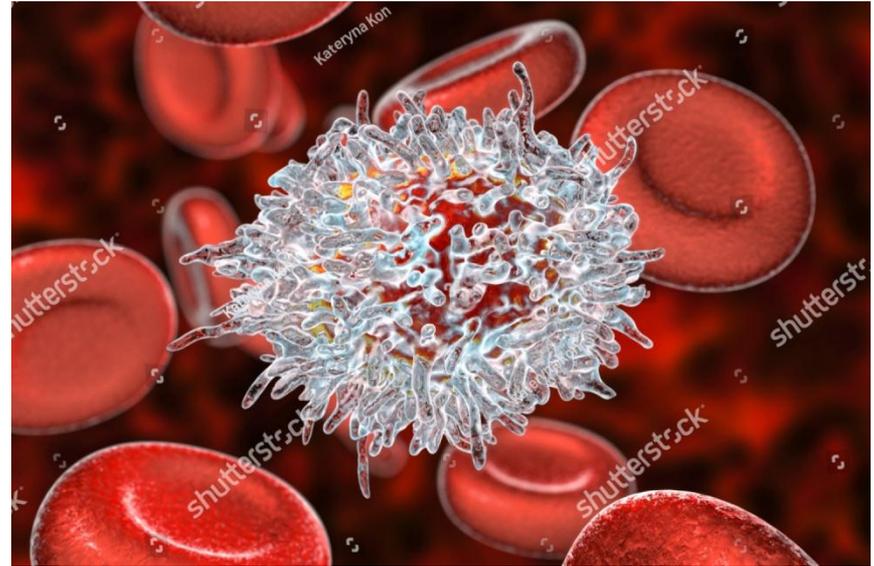
Lymphoplasmacytic lymphoma

Waldenström macroglobulinemia

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM\*

**ВКЛ-** это орфанное индолентное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся наличием «**ВОЛОСАТЫХ**» **КЛЕТОК** в периферической крови и костном мозге.

- составляет около 2 % от всех лейкозов; менее 1 000 случаев в год регистрируется в США
- мужчины болеют чаще чем женщины в 3-4 раза
- медиана возраста 55 лет для мужчин, 65 лет для женщин





# Инфекции

- Пиогенные возбудители 50%
- Гр-/Гр+ бактерии
- *Mycobacterium kansasii*
- *Toxoplasma gondii*
- *Legionella*
- *Listeria monocytogenes*
- *Pneumocystis jiroveci*
- Вирусы
- Нейтропения и нарушение функции нейтрофилов
- Моноцитопения и нарушение функции моноцитов
- Лимфоцитоз , увеличение количества CD8 лимфоцитов и снижение CD4. <sup>1</sup>
- Плохой ответ на антиген из-за отсутствия CD28. Нарушение функции лимфоцитов в ГЗТ и отсутствие антитело-зависимой цитотоксичности. <sup>2</sup>

*Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 2011*

- 1. Van De Corput L et al. T-cell dysfunction in hairy cell leukemia: an updated review. Leuk Lymphoma 1998*
- 2. Van de Corput L et al. Impaired expression of CD28 on T cells in hairy cell leukemia. Clin Immunol 1999*

# Аутоиммунные заболевания

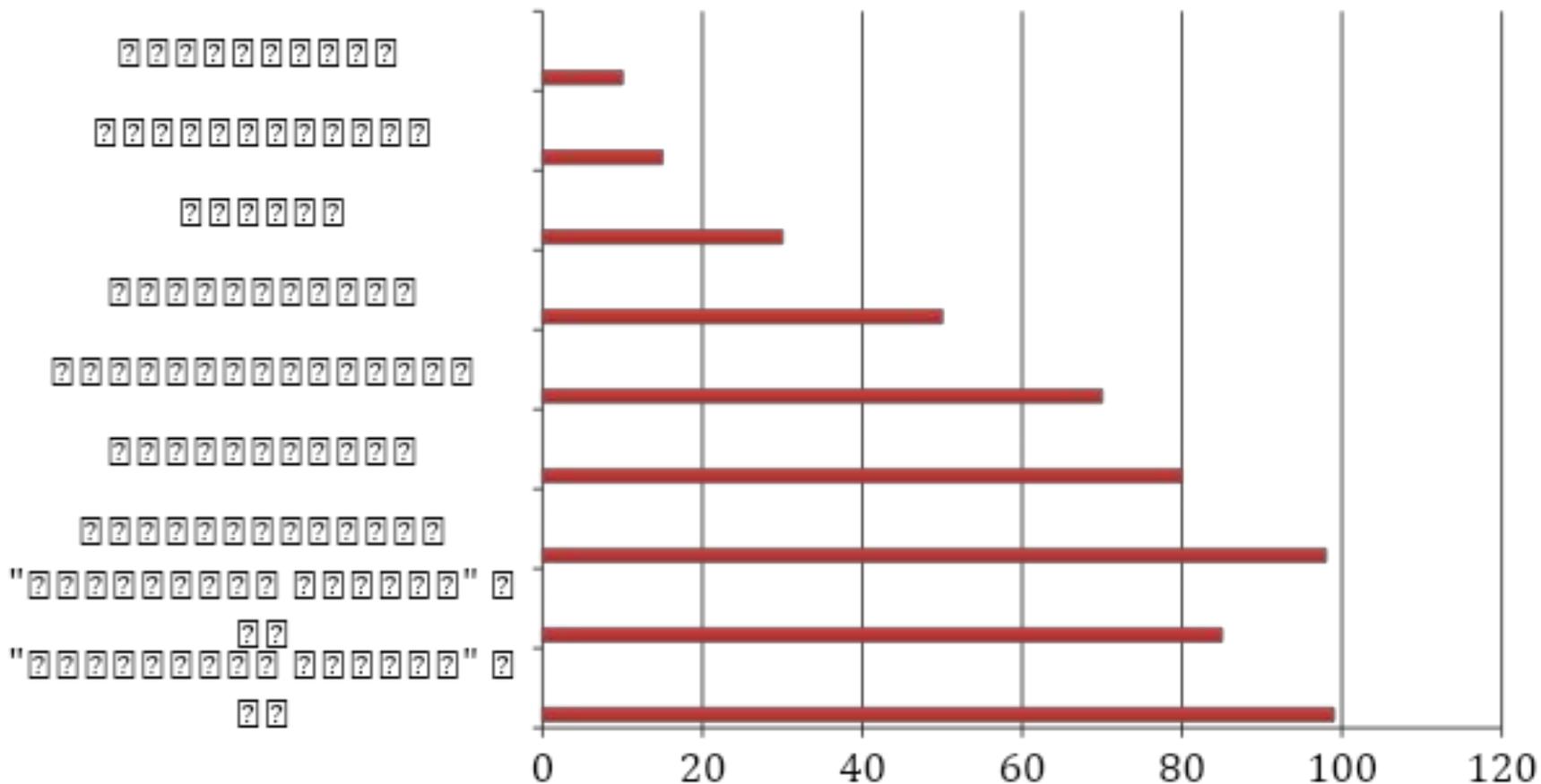


- Узелковый полиатерит
- Лейкоцитокластический васкулит
- Аутоиммунные цитопении
- Антифосфолипидный синдром

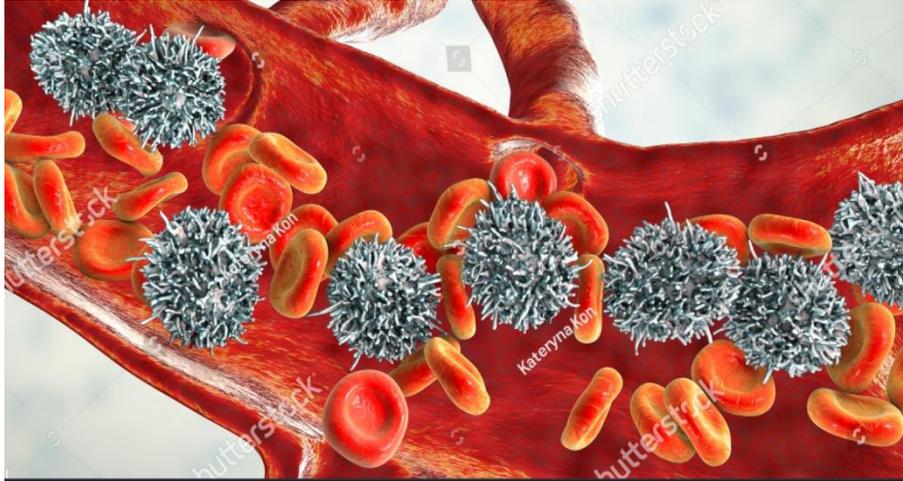


*Dasanu CA et al. Autoimmune disorders in patients with hairy cell leukemia: are they more common than previously thought? Curr Med Res Opin 2015*

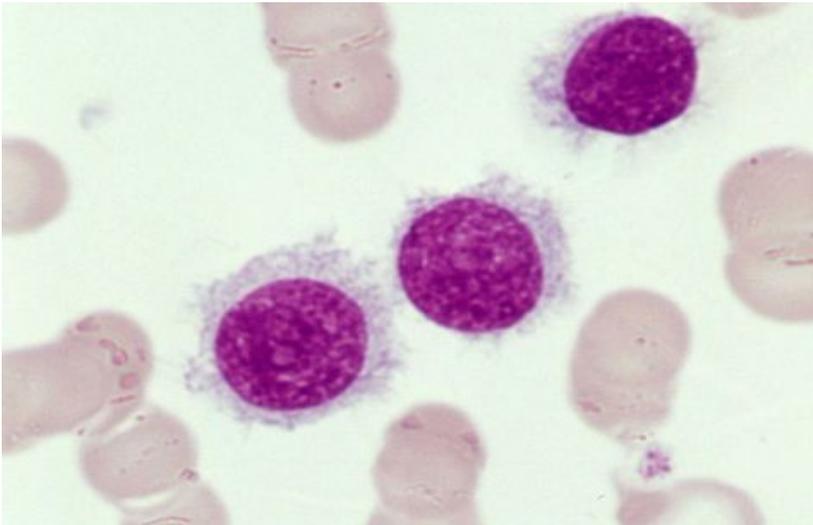
# Лабораторные признаки



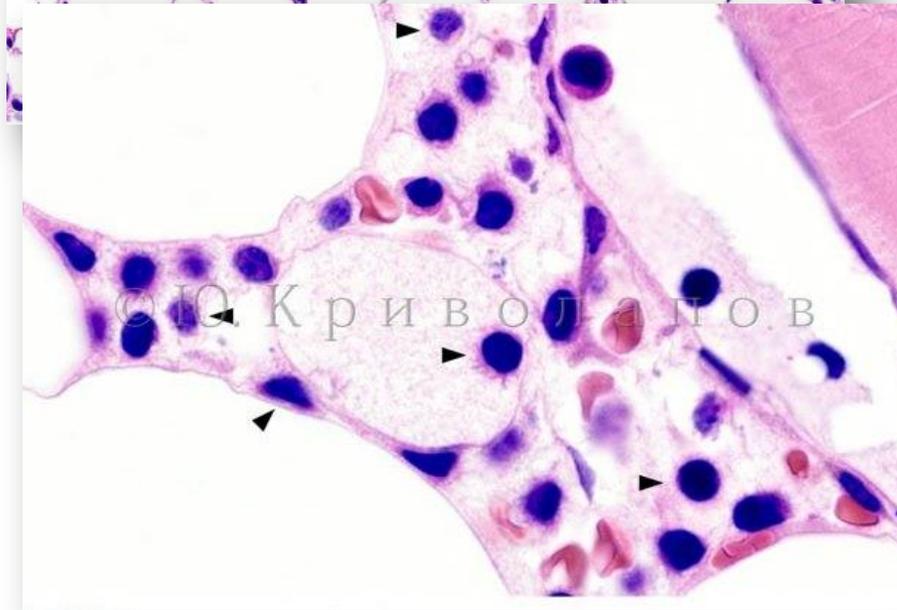
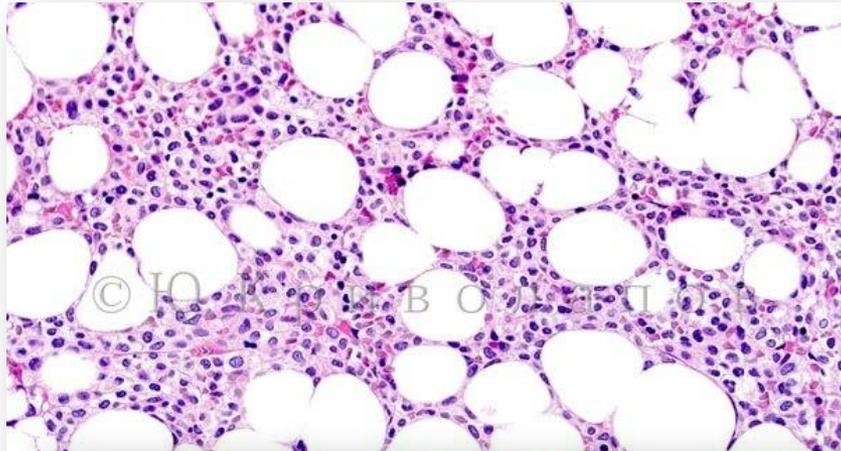
# Морфология



- «Волосатые» клетки с обильной светло-голубой цитоплазмой, диаметром 10-25 мкм.
- Ядро может быть круглой, овальной, бобовидной и атипичной формы.
- Ядрышки не визуализируются.
- Волосковидные выросты по всей окружности обусловлены повышенной активностью Rho-ГТФ-аз в результате мутации BRAF.

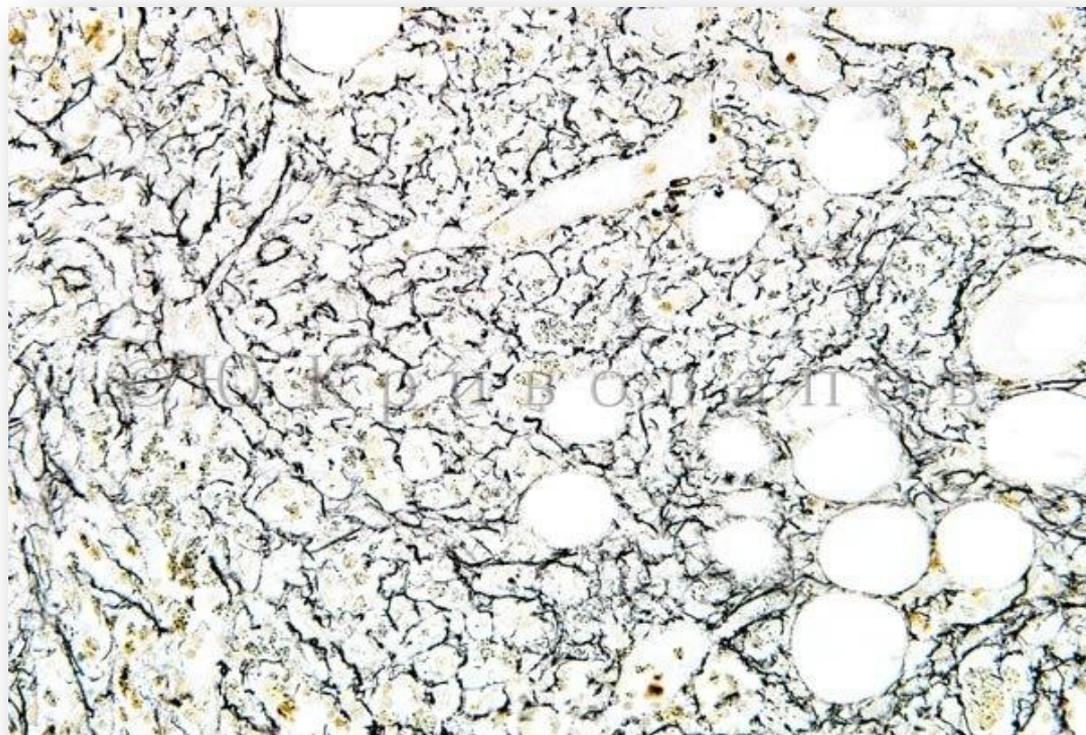


# Гистология костного мозга



- Гиперцеллюлярный КМ ~54%
- Гипоцеллюлярный КМ ~13-28%
- Ячеистый «рыхлый» вид лимфоидной инфильтрации, лимфоциты из-за обильной цитоплазмы, как «глазунья» (fried egg).
- Ретикулиновый фиброз и мультимеризации фибронектина ⇒ «сухая пункция» (dry tap).
- Экстравазация эритроцитов ⇒ «кровяные озера» (blood lake)

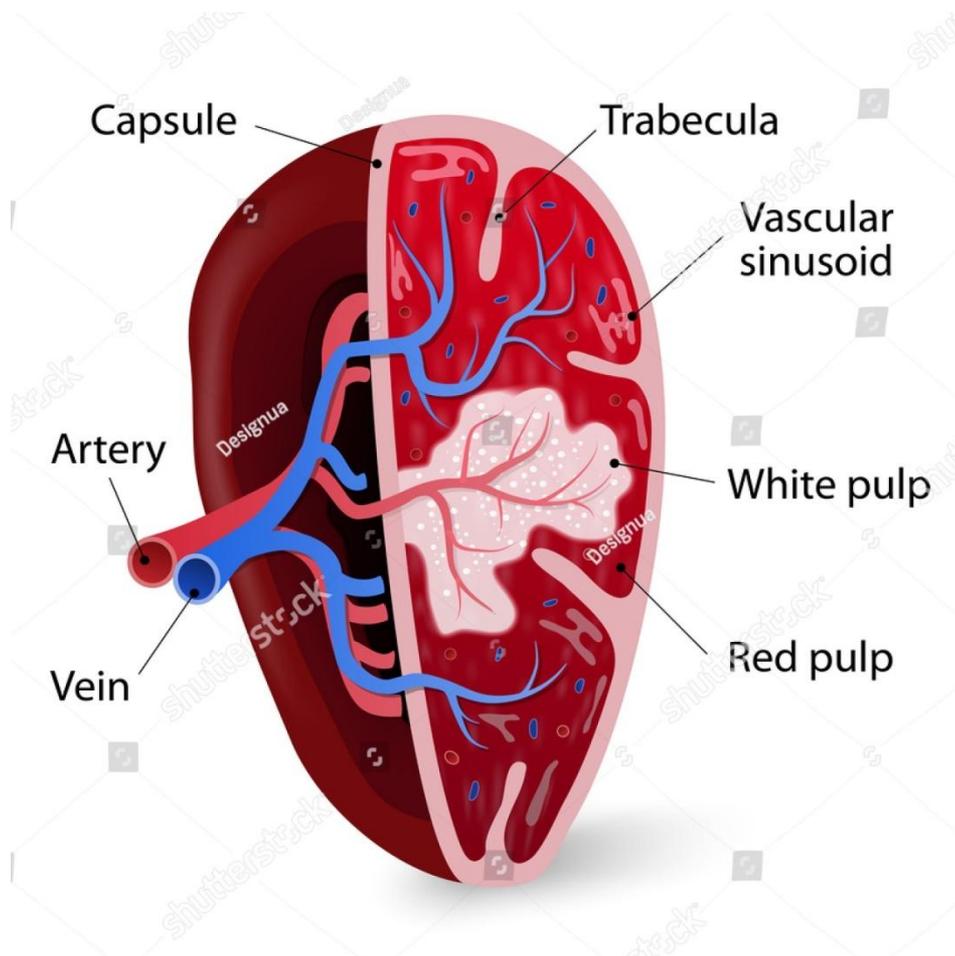
*Wotherspoon A. et al. Bone marrow and splenic histology in hairy cell leukaemia, Best Practice & Research Clinical Haematology 2015*



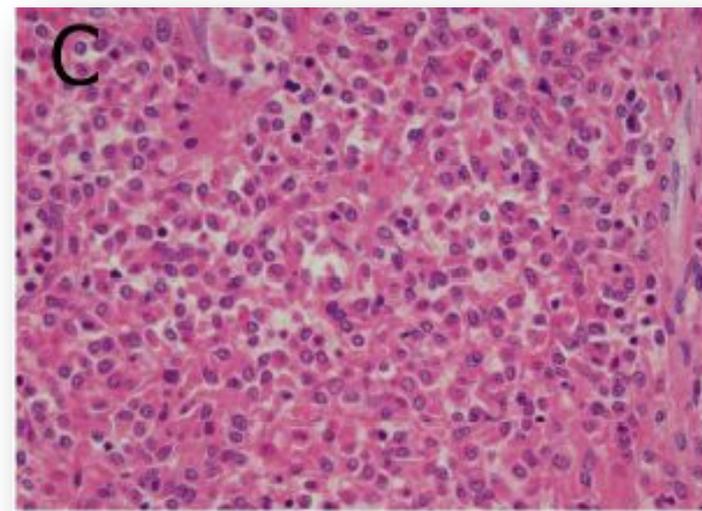
**Рис. 7.77.** Волосатоклеточный лейкоз.  
Мелкопетлистый ретикулиновый фиброз (импрегнация солями  
серебра по Гордону—Свиту)



**Рис. 7.84.** Волосатоклеточный лейкоз, гипопластическая форма



- Инфильтрация красной пульпы селезенки, атрофия белой пульпы
- «blood lake»
- Внутрисосудистая инфильтрация



# Исследования трепанобиоптата

## Иммуногистохимия:

### Высокоспецифичны:

*Annexin A1, CD20, CD72  
(DBA. 44), TRAP*

### Специфичны:

*CD11c, CD25, CD123*

### Особенности экспрессии:

*Cyclin D1 (50%), CD10  
(20%)*

## Проточная цитометрия:

### Моноклональные В-лимфоциты:

*(κ/λ), CD19, CD20, CD22,  
SmIg, FMC7*

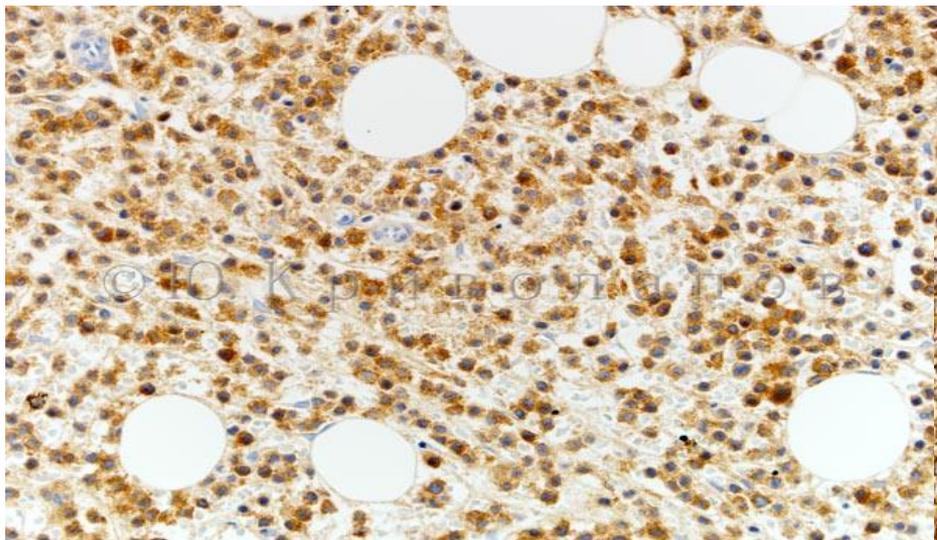
### Специфические маркеры ВКЛ:

*CD11c, CD76, CD25, CD103,  
CD123, CD200*

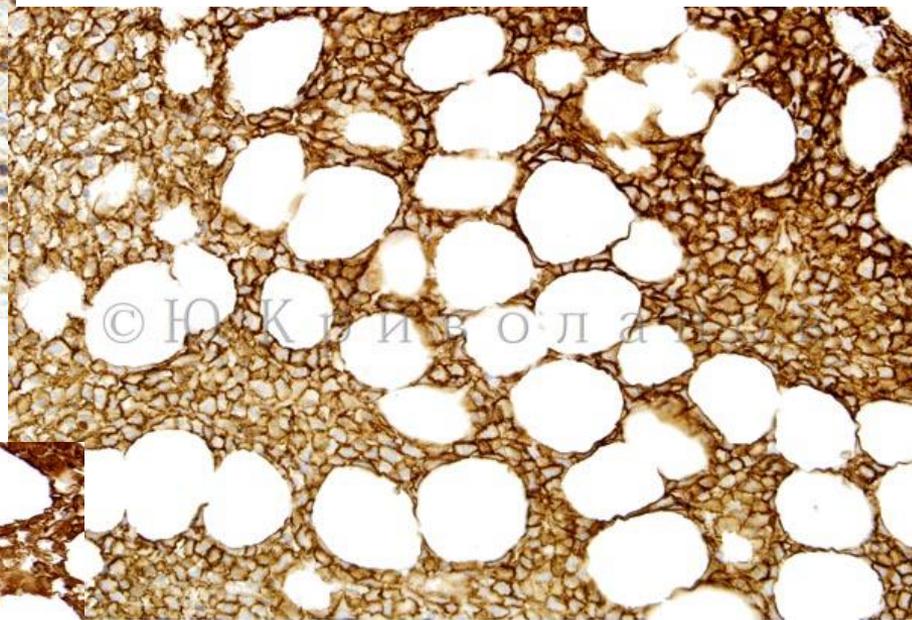
### Особенности экспрессии:

*Cyclin D1 (50%), CD10 (20%)*

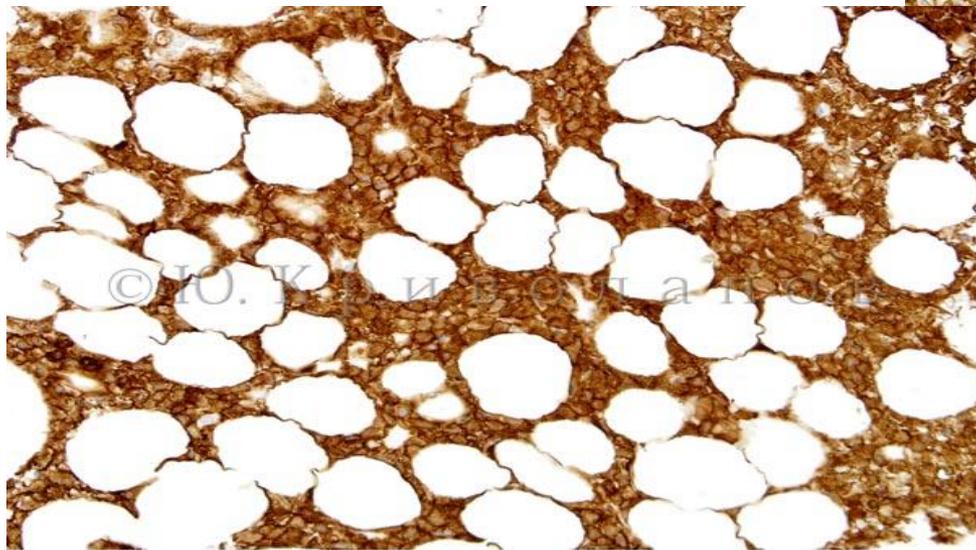
Нет экспрессии *CD5, CD23*



**Рис. 7.79.** Волосатоклеточный лейкоз, CD25  
(срез с трепанобиоптата, изображенного на рис. 7.75)



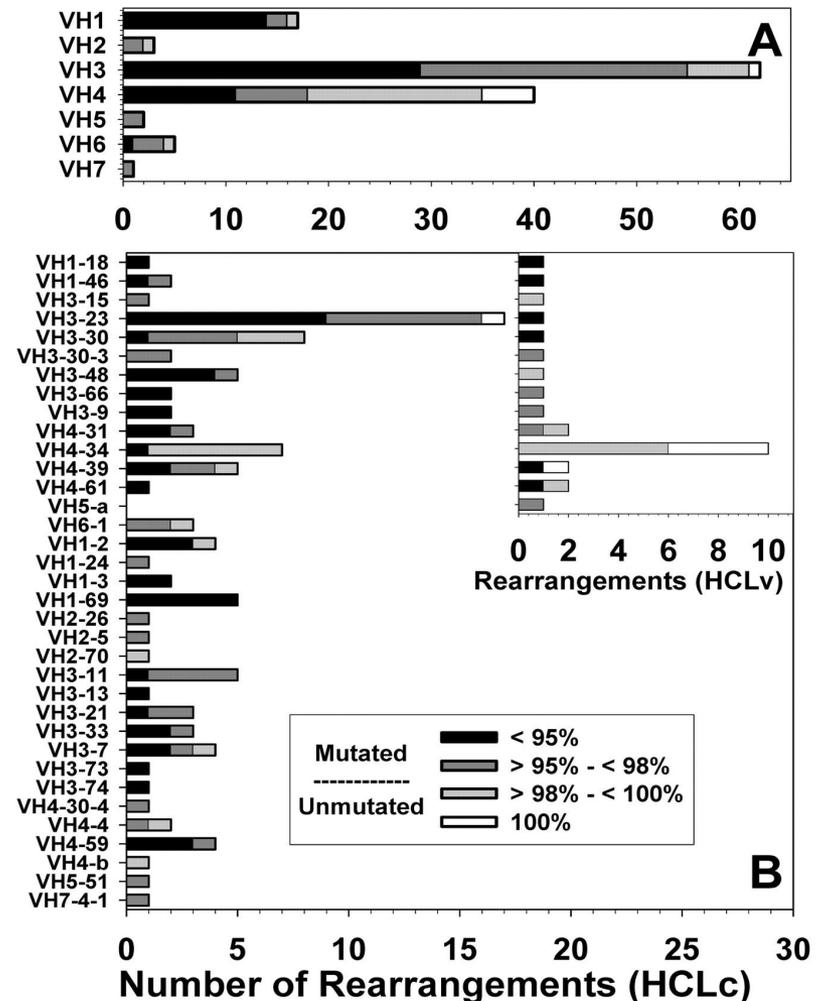
**Рис. 7.78.** Волосатоклеточный лейкоз, CD20  
(срез с трепанобиоптата, изображенного на рис. 7.75)



**Рис. 7.80.** Волосатоклеточный лейкоз, аннексин 1А  
(срез с трепанобиоптата, изображенного на рис. 7.75)

# Мутационный статус

- При ВКЛ наблюдается соматическая гипермутация IGHV генов в 80-90%
- Частота unmut IGHV при ВКЛ меньше, чем при ВКЛ-вариант (17% vs 54%;  $P < 0.01$ )
- Unmut IGHV статус ассоциируется с первичной рефрактерностью к монотерапии аналогами пуриновых нуклеозидов и с более быстрой прогрессией.



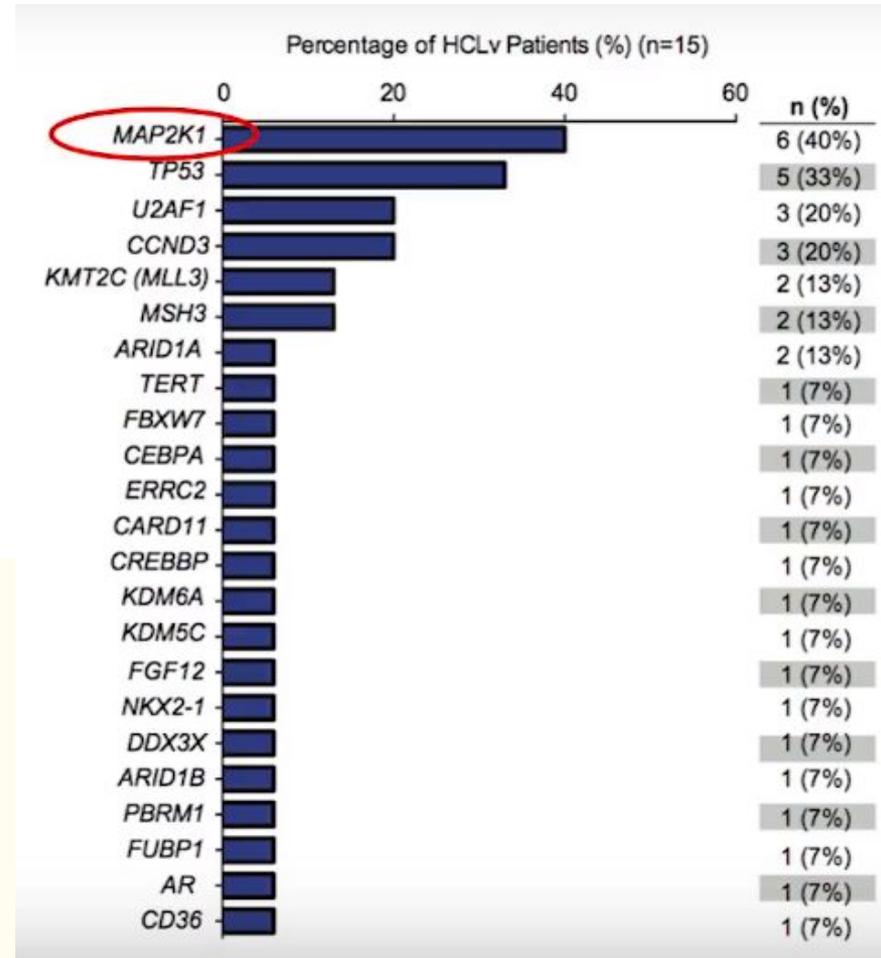
*Arons E. et al. Evidence of canonical somatic hypermutation in hairy cell leukemia. Blood 2011*

## Brief report

# Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the *BRAF* V600E mutation

Пациенты с перестройкой вариабельного региона тяжелой цепи Ig 4-34 (IGHV4-34) не несут мутацию *BRAF* V600E и в значительной части случаев характеризуются различными активирующими мутациями в *MAP2K1*, кодирующем киназу MEK1

Diagnosis	IGH-VH	<i>BRAF</i> V600E	Wild-type	Total
HCLc	VH4-34 <sup>+</sup>	0	5	5
	VH-other	37	5	42
	VH-unknown	5	1	6
HCLv	VH4-34 <sup>+</sup>	0	8	8
	VH-other	0	8	8
Total		42	27	69



ORIGINAL ARTICLE

# *BRAF* Mutations in Hairy-Cell Leukemia

Tiacci , Trifonov et al . NEJM 2011

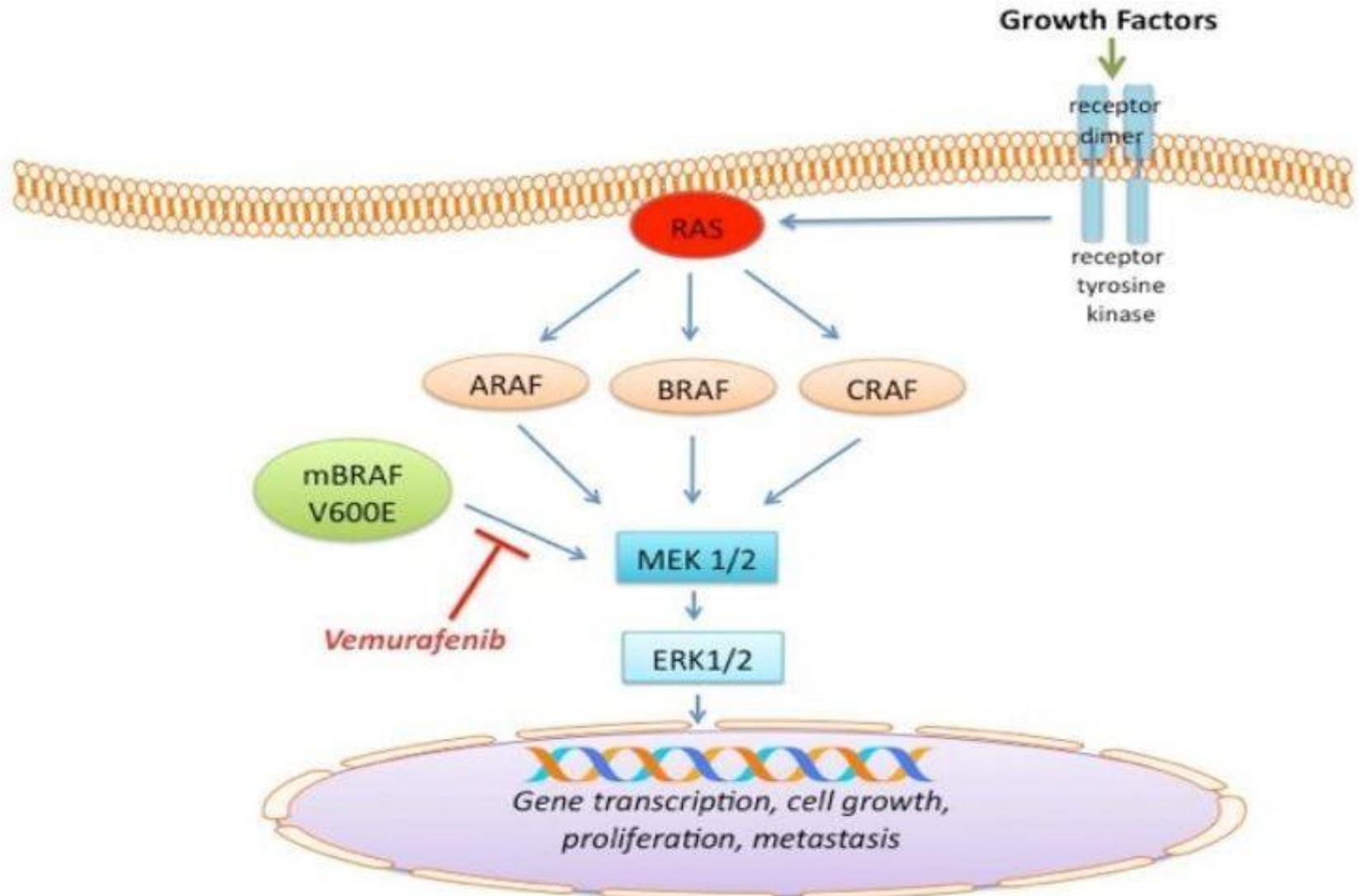
- **ПОЛНОЭКЗОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВКЛ**

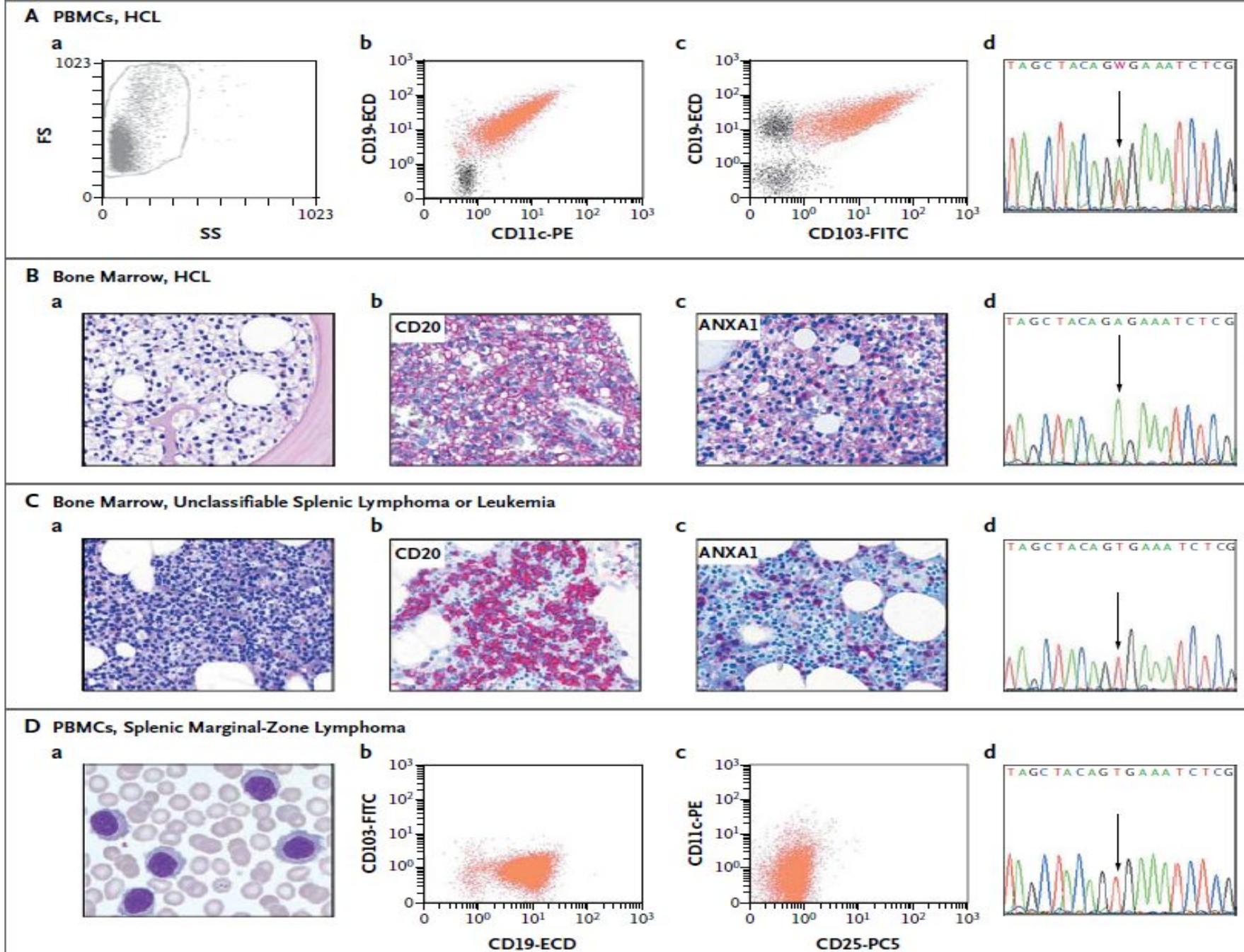


**BRAFV600E МУТАЦИЯ**

- **НАЛИЧИЕ BRAFV600E МУТАЦИИ У ВСЕХ 48 ПАЦИЕНТОВ И ОТСУТСТВИЕ ПРИ ДРУГИХ В-КЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЯХ**

# RAF-MEK-ERK-СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ



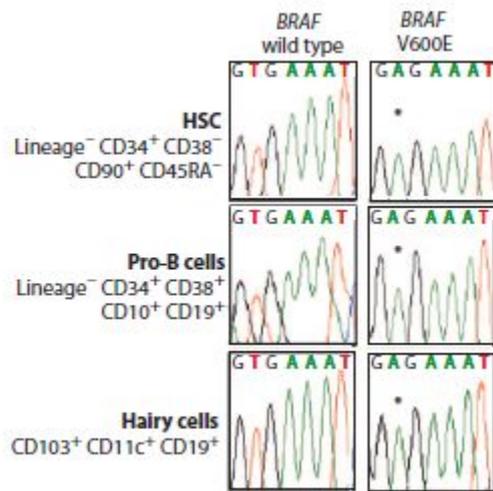


**Figure 2. BRAF V600E Mutation in Hairy-Cell Leukemia (HCL), as Compared with Other Peripheral B-Cell Neoplasms.**

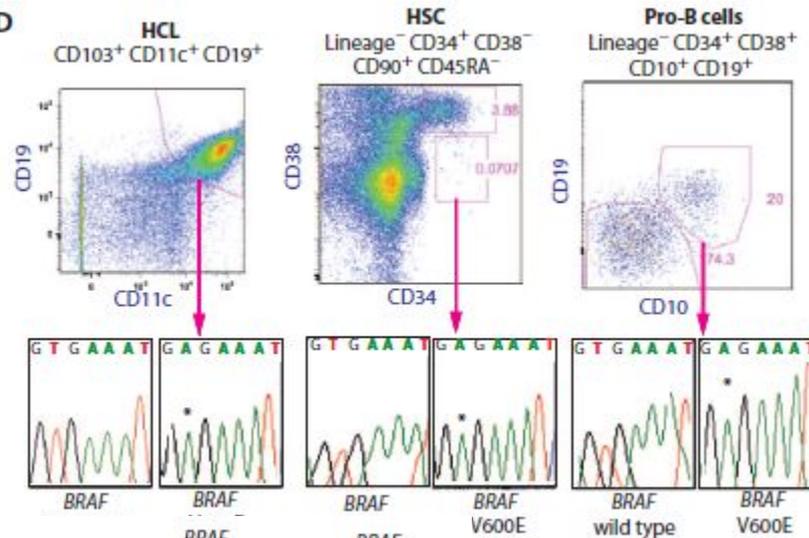
# Hematopoietic Stem Cell Origin of *BRAF*V600E Mutations in Hairy Cell Leukemia

Stephen S. Chung,<sup>1,2\*</sup> Eunhee Kim,<sup>1\*</sup> Jae H. Park,<sup>2\*</sup> Young Rock Chung,<sup>1</sup> Piro Lito,<sup>3</sup> Julie Teruya-Feldstein,<sup>4</sup> Wenhao Hu,<sup>1</sup> Wendy Beguelin,<sup>5</sup> Sebastien Monette,<sup>6</sup> Cihangir Duy,<sup>5</sup> Raajit Rampal,<sup>1,2</sup> Leon Telis,<sup>1</sup> Minal Patel,<sup>1</sup> Min Kyung Kim,<sup>1</sup> Kety Huberman,<sup>7</sup> Nancy Bouvier,<sup>1,4,7</sup> Michael F. Berger,<sup>1,4,7</sup> Ari M. Melnick,<sup>5</sup> Neal Rosen,<sup>3</sup> Martin S. Tallman,<sup>2</sup> Christopher Y. Park,<sup>1,4,8,9\*†</sup> Omar Abdel-Wahab<sup>1,2\*†</sup>

C

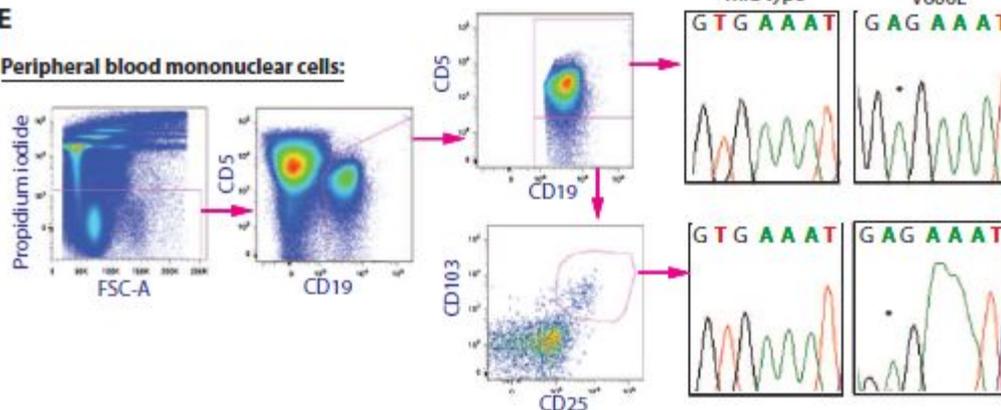


D

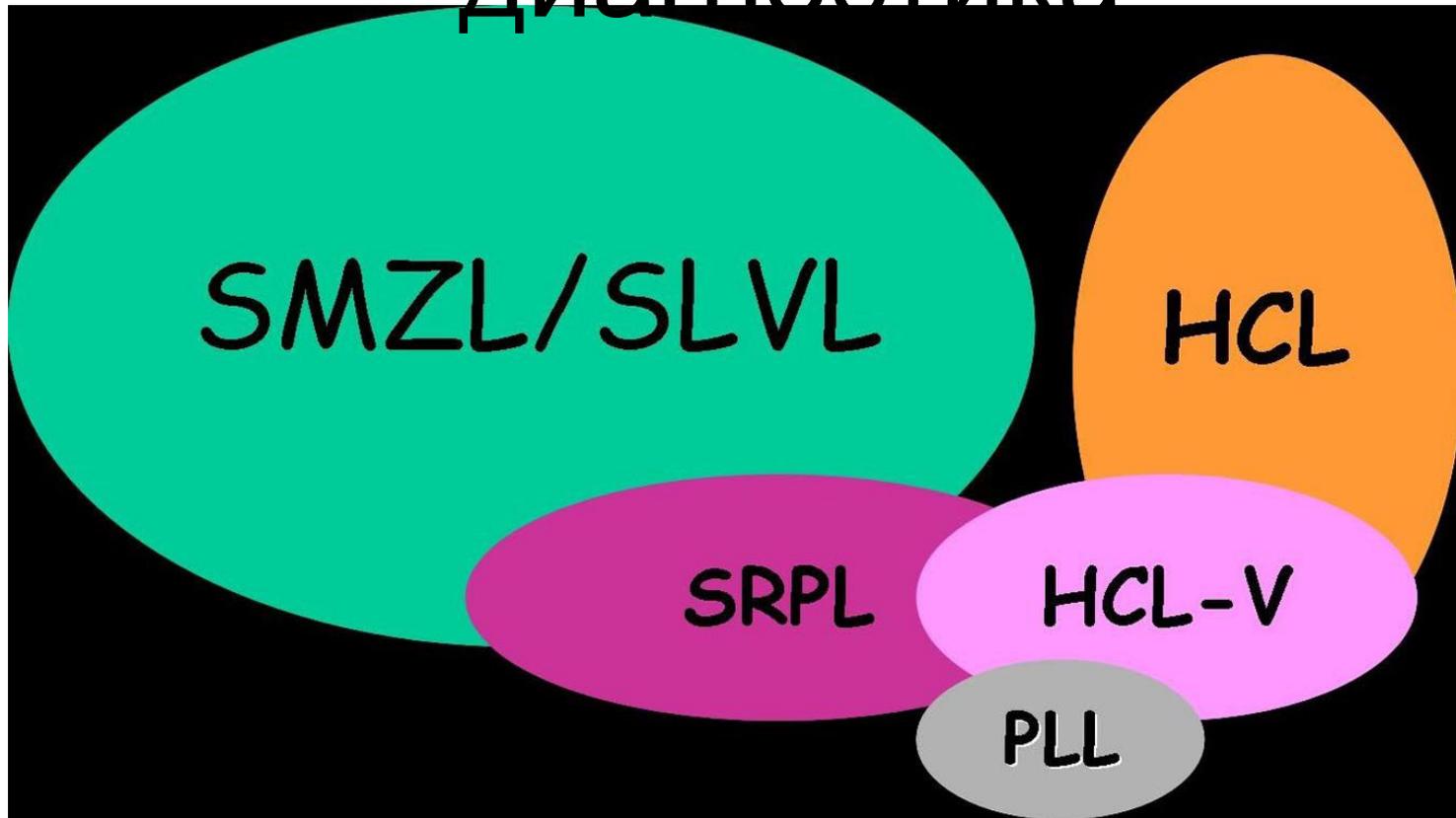


E

Peripheral blood mononuclear cells:



# Дифференциальная диагностика



SMLZ – splenic marginal zone lymphoma,  
SLVL – splenic lymphoma with villous lymphocytes,  
HCL – hairy cell leukemia,  
SRPL – splenic red pulp lymphoma,  
HCL-V – hairy cell leukemia variant,  
PLL – prolymphocytic leukemia

*Traverse-Glehen A et al., 2008*

# Комплексная диагностика

- **Клиника:**

- пол / возраст
- лейкопения (да/нет)
- лимфоцитоз (%)
- моноцитопения (да/нет)

- **Морфология:**

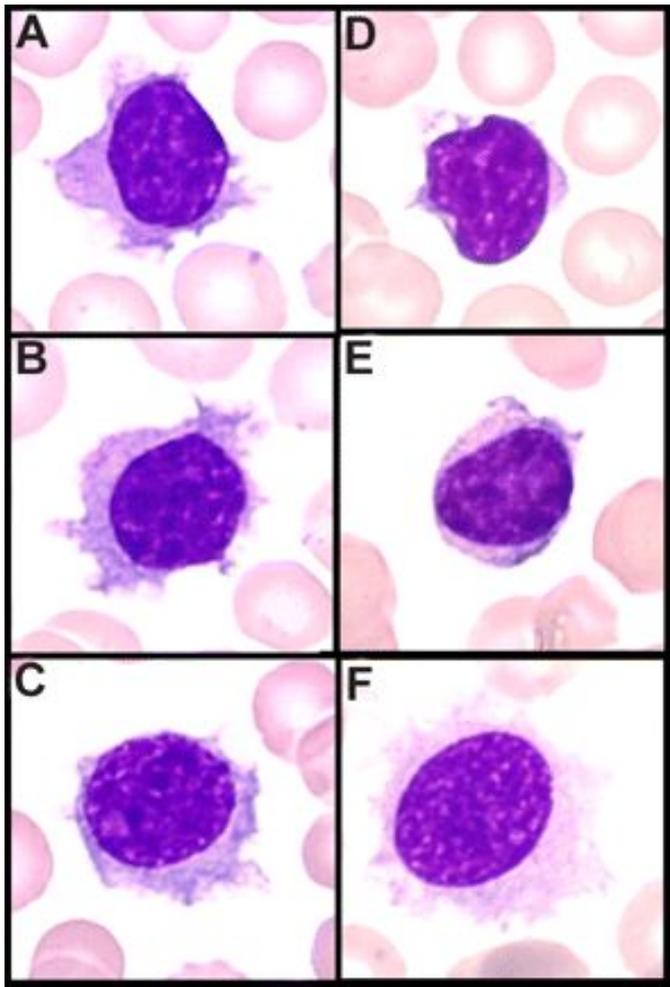
- ядро (хроматин, нуклеолы);
- цитоплазма (цвет, размер, вид ворсинок);
- тип инфильтрации костного мозга и селезенки.

- **Специфические маркеры:**

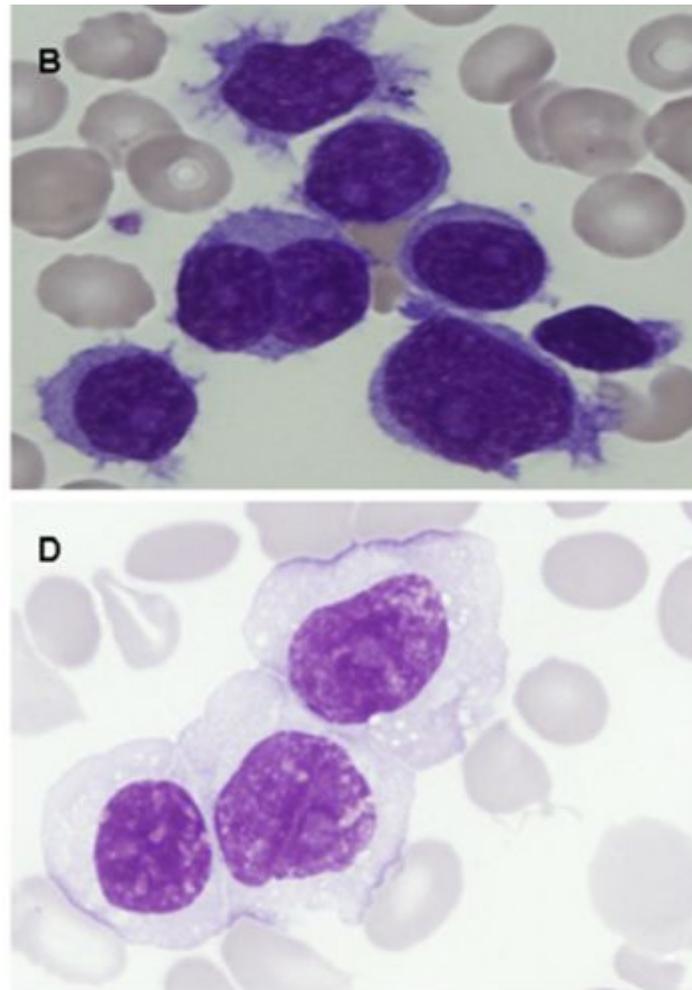
- TRAP
- Фенотипирование:  
CD25,CD11c,CD103,CD123  
CD19,CD20,CD22  
CD5,CD10,CD23
- Иммуногистохимия:  
те же CD, DBA.44, Annexin 1,  
cyclin D1
- Мутация BRAFV600E
- Мутационный статус лимфоцитов по IgVH

	<b>SMZL</b>	<b>SRPL</b>	<b>HCL-V</b>	<b>HCL</b>
<b>% хр. лимфопрولیф. заболеваний</b>	25	0,5	0,4	2
<b>М:Ж</b>	0,48	1,64	1,6	5
<b>Медиана возраста</b>	62	77	71	55
<b>Спленомегалия</b>	да	да	да	да
<b>Лимфоцитоз</b>	умеренный	умеренный (15,8)	выраженный (34)	панцитопения
<b>Нейтропения</b>	нет	нет	нет	да
<b>Моноцитопения</b>	нет	нет	нет	да

	SMZL	SRPL	HCL-V	HCL
Цитоплазма	«Маленький ободок»	Обильная базофильная	Обильная базофильная	Обильная бледная
Выросты цитоплазмы	Короткие отростки	Длинные, крупные на широком основании, полярность распределения	Хорошо/плохо визуализируются	Хорошо видно по всей окружности
Ядрышко	Маленькое	Большое, иногда не визуализ.	Большое, четко визуализ.	Маленькое, плохо визуализ.
Хроматин	Глыбки	Конденсирован	Конденсирован	Гранулярный
Морфология селезенки	Расширение маргинальной зоны	Диф инфил кр. пульпы, blood lake	Диф инфил кр. пульпы	Диф инфил кр. пульпы, атрофия белой пульпы, blood lake
Морфология КМ	Интрасинус./ нодулярная инфильтрация	Умеренный фиброз, интерст/интрасинусоидальная	Умеренный фиброз, интерст/интрасинусоидальная	Ретикулиновый фиброз, диффузная инфильтрация
ОВ	10 лет 57%	10 лет 70%	9 лет 83%	12 лет 84%

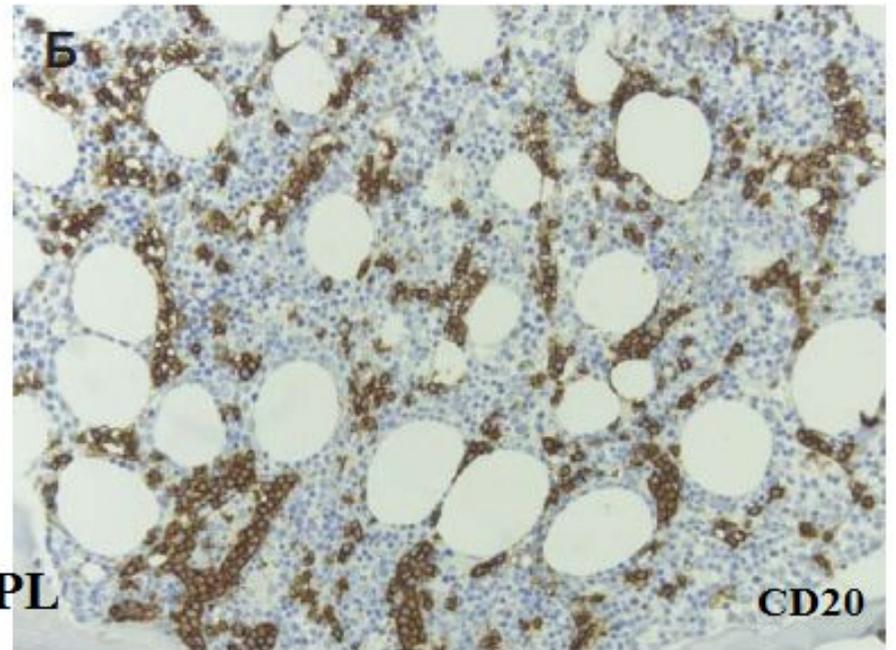
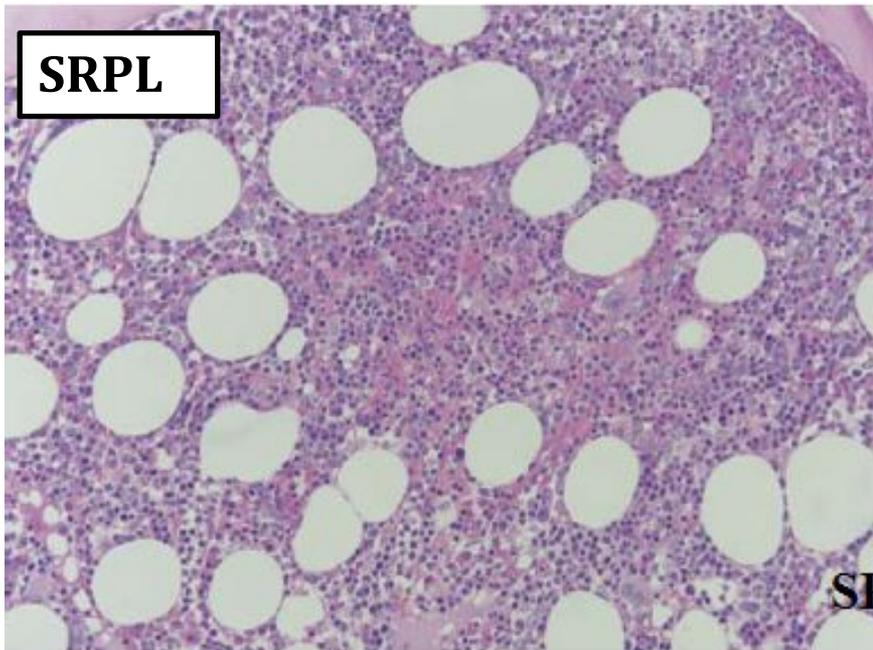
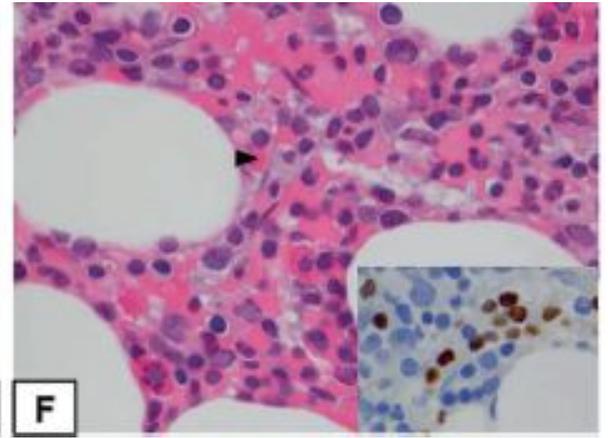
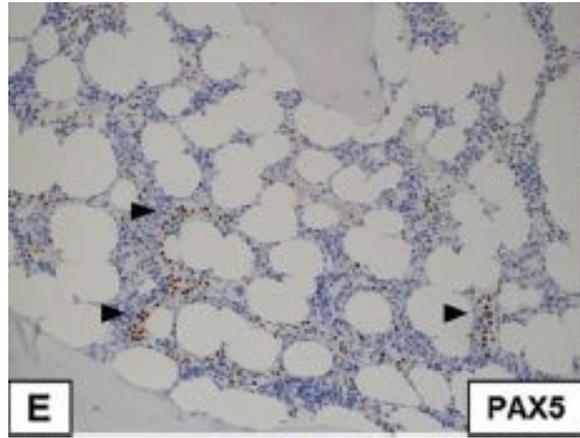
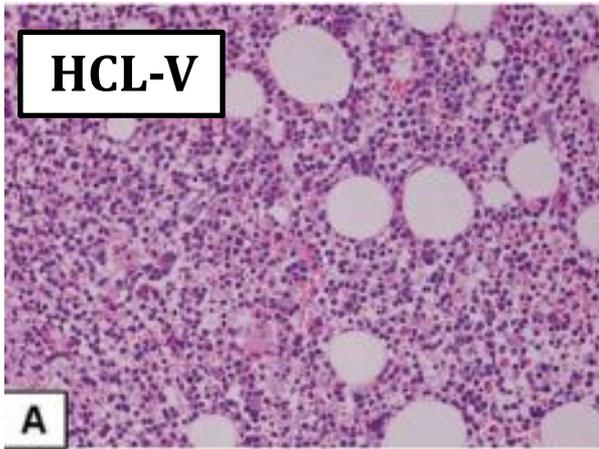


A,B,C – лимфома красной пульпы  
 селезенки;  
 D,E – лимфома маргинальной зоны  
 селезенки;  
 F – волосатоклеточный лейкоз.

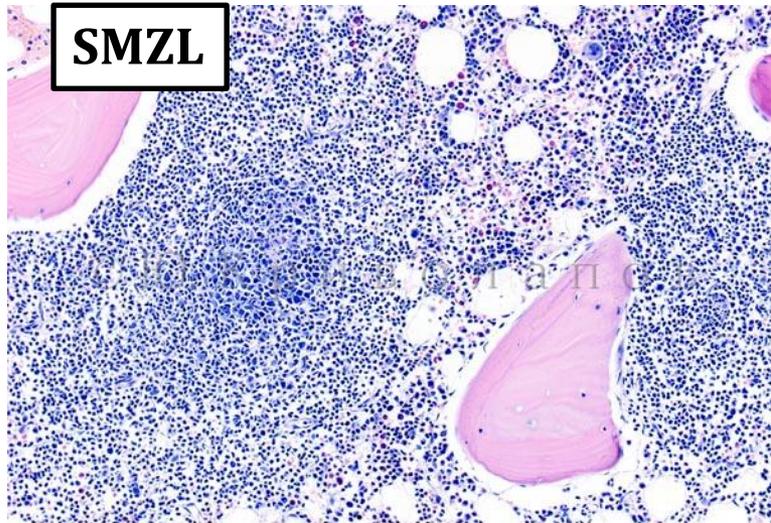


B, D- волосатоклеточный лейкоз-  
 вариант

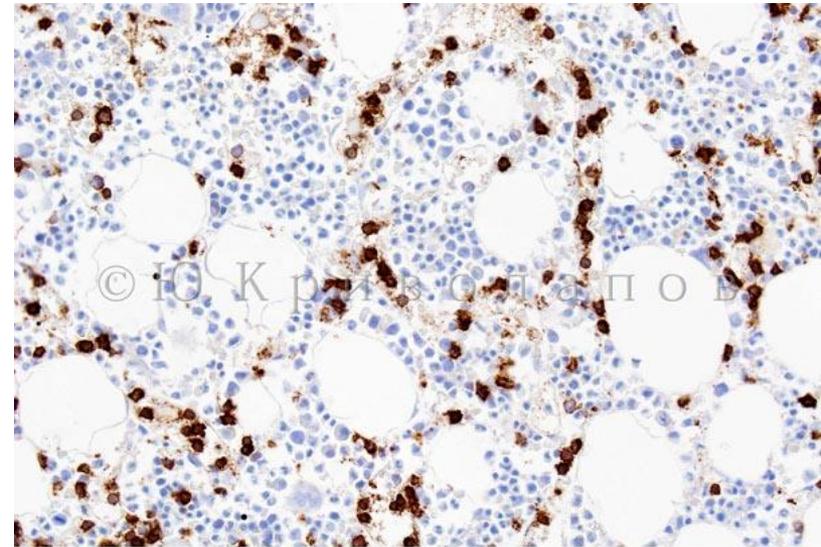
# Морфология костного мозга



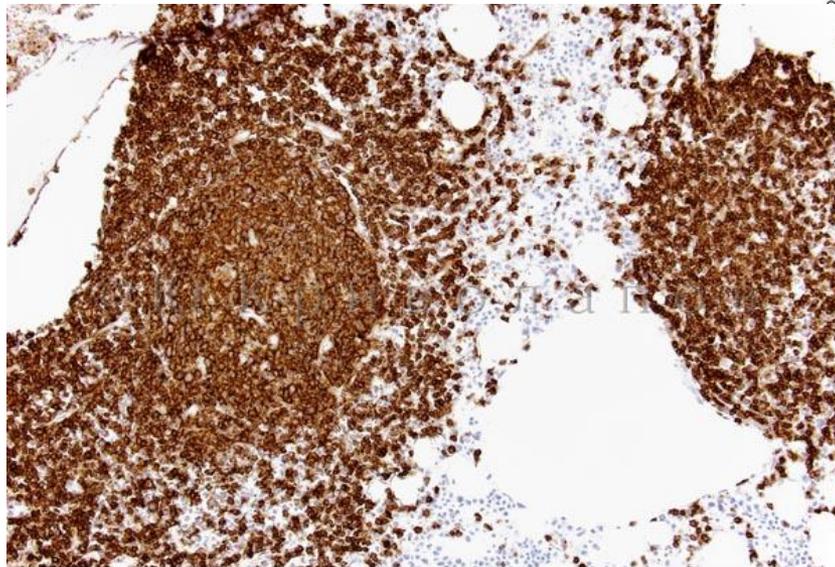
# Морфология костного мозга



**Рис. 7.66.** В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки, нодулярный и паратрабекулярный типы поражения костного мозга



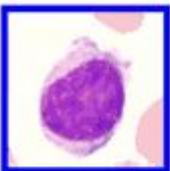
**Рис. 7.71.** В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки. Экспрессия CD20 декорирует внутрисосудистые цепочки опухолевых В-лимфоцитов, которые обнаруживаются миелоидной ткани возле нодулярных зон поражения костного мозга (серийный срез с трепанобиоптата, изображенного на рис. 7.66)



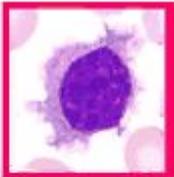
**Рис. 7.70.** В-клеточная лимфома маргинальной зоны селезенки, CD20 (серийный срез с трепанобиоптата, изображенного на рис. 7.66)

Морфология селезенки

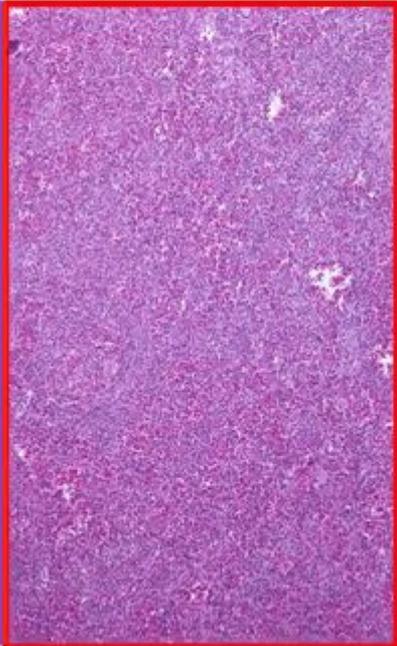
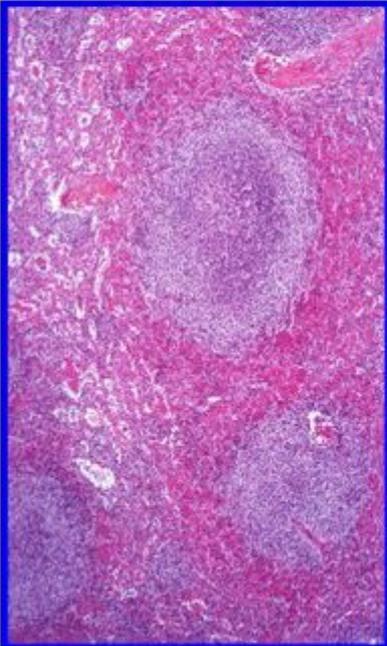
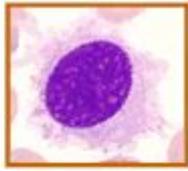
SMZL



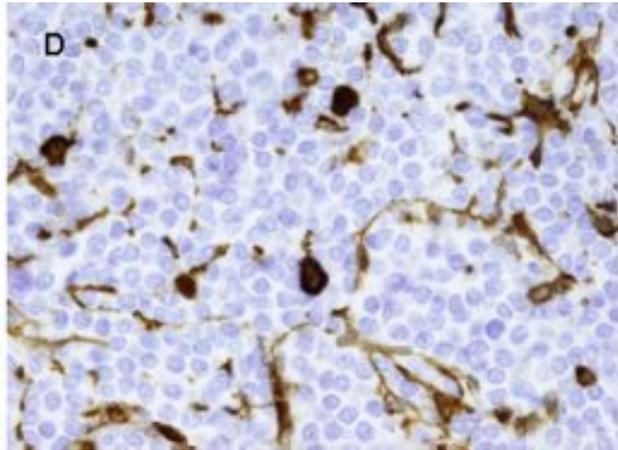
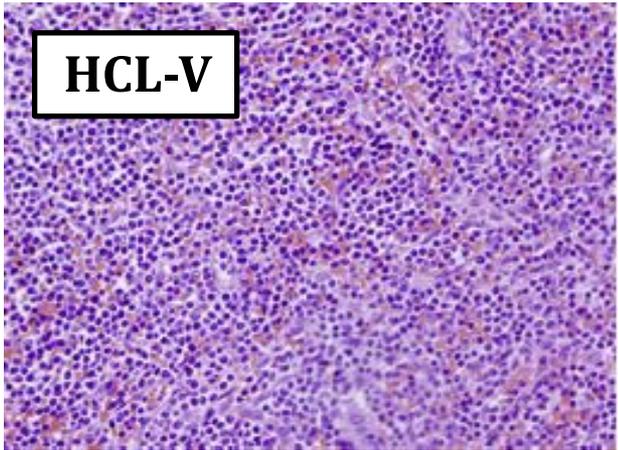
SDRPL



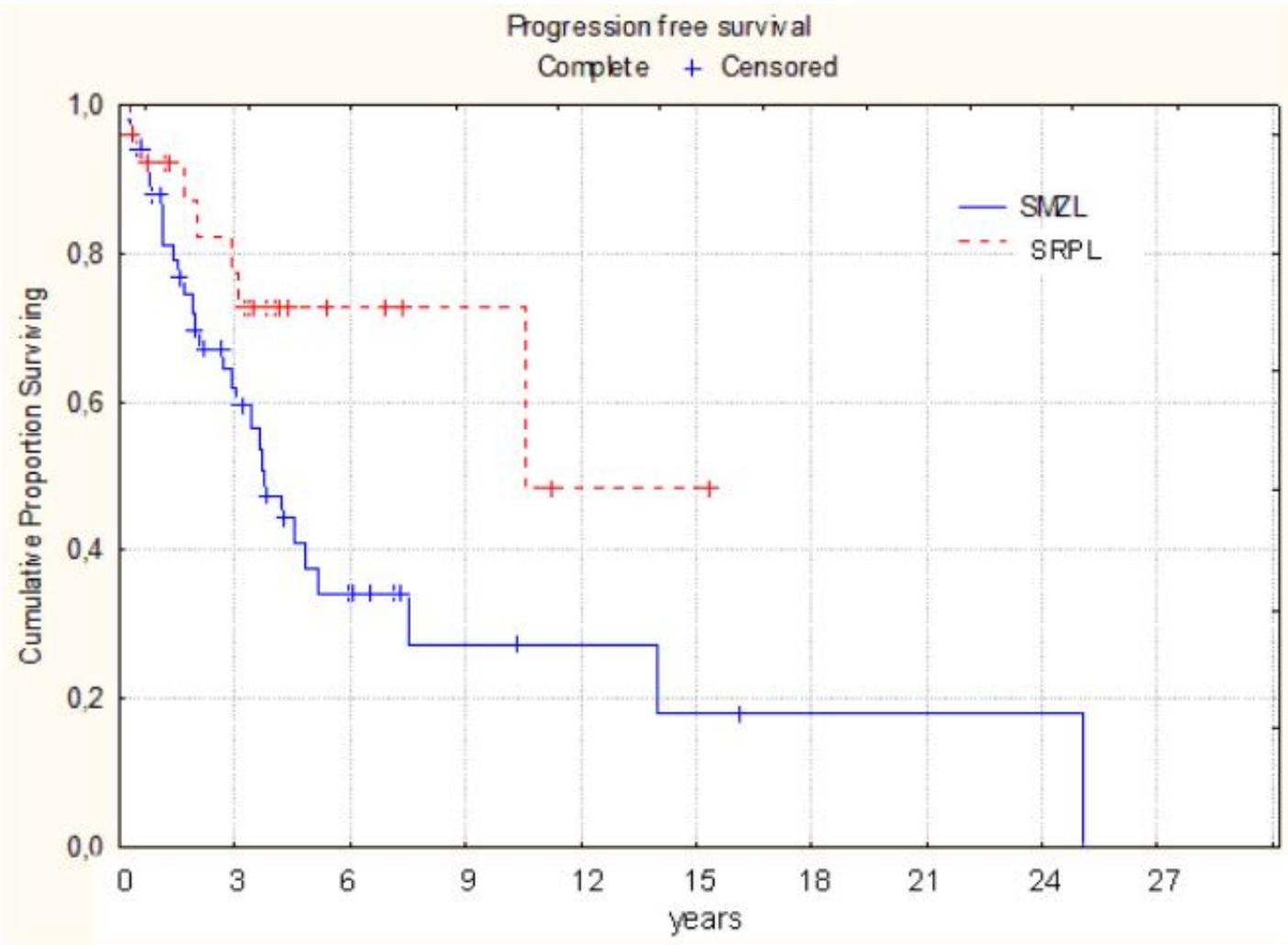
HCL



HCL-V



Marker	HCL	HCL-V	SDRPL	SMZL
CD19, CD20, CD22	+BR	+	+	++
Surface Ig	+	+	+	+
CD11c	+BR	+BR/+	+BR/+	+/-
•CD25	+BR	-	-/+	-/+
CD103	+BR	+	-/+	-/+
•CD123	+BR	-/W	-/+	-/W
CD27	-	+	-/+	+/-
•Annexin A1	+	-	Rare	-
DBA.44	+	+	+	+/-
• <i>BRAF V600E</i>	80-100%	0%	Rare	0%
Marrow Infiltration Patterns	IN	IS, IN	IS	IS, N, IN
•TRAP	+	+/-	-	-



**Figure 4.** Progression free survival between SDRPL and SMZL (from Traverse-Glehen *et al.*, 2008).

# Показания к началу терапии ВКЛ

- Выраженная усталость
- Симптоматическая спленомегалия/гепатомегалия
- Потеря веса >10% в течении 6 мес.
- Рецидивирующие инфекции
- Гемоглобин < 110г/л
- Тромбоциты < 100 000/мкл
- Абсолютное количество нейтрофилов < 1000/мкл
- Прогрессирующий лимфоцитоз/лимфоаденопатия

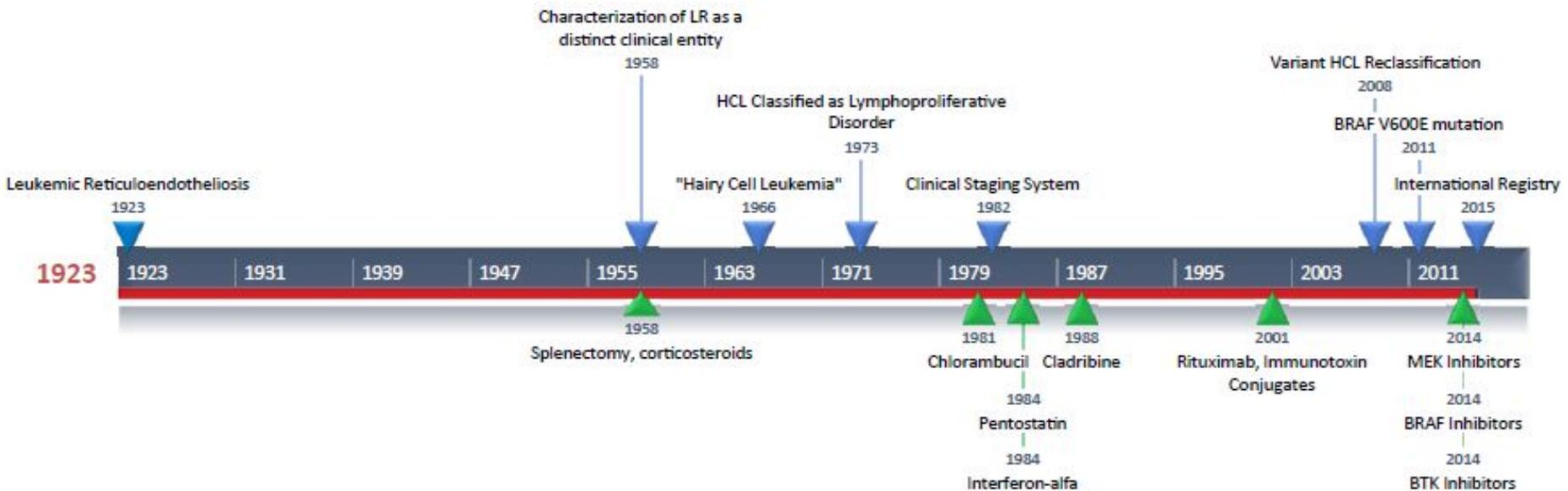
# Критерии ответа

<b>Полный ответ (ПО)</b>	Гемоглобин > 110 г/дл (без гемотрансфузий), тромбоциты > 100 000/мкл, абс. количество нейтрофилов > 1500/мкл. Регресс спленомегалии по данным физикального обследования. Отсутствие «волосатых» клеток в ПК и КМ.
<b>Время оценки ответа</b>	Оценка КМ у пациентов, получавших кладрибин, проводится не ранее 4 месяцев от начала терапии. У пациентов, получавших пентостатин, оценка КМ проводится после нормализации показателей крови и отсутствия спленомегалии
<b>ПО с/без МОБ</b>	Пациентам, достигшие ПО, проводится ИГХ КМ для оценки МОБ (<1% лейкозных клеток в КМ)
<b>Частичный ответ (ЧО)</b>	Нормализация показателей ПК, как при ПО, с уменьшением органомегалии и инфильтрации костного мозга более чем на 50%.
<b>Стабилизация болезни</b>	Отсутствуют критерии ремиссии. Не является приемлемым ответом.
<b>Прогрессия</b>	Прогресс симптомов заболевания, увеличение органомегалии на 25% или снижение гематологических параметров на 25%. Важно дифференцировать миелосупрессивный эффект от терапии vs. прогрессия.
<b>Рецидив</b>	Морфологический рецидив: повторное появление «волосатых» клеток в ПК, биопсии КМ без гематологического рецидива. Гематологический рецидив: повторное появление цитопении ниже пороговых значений ПО.

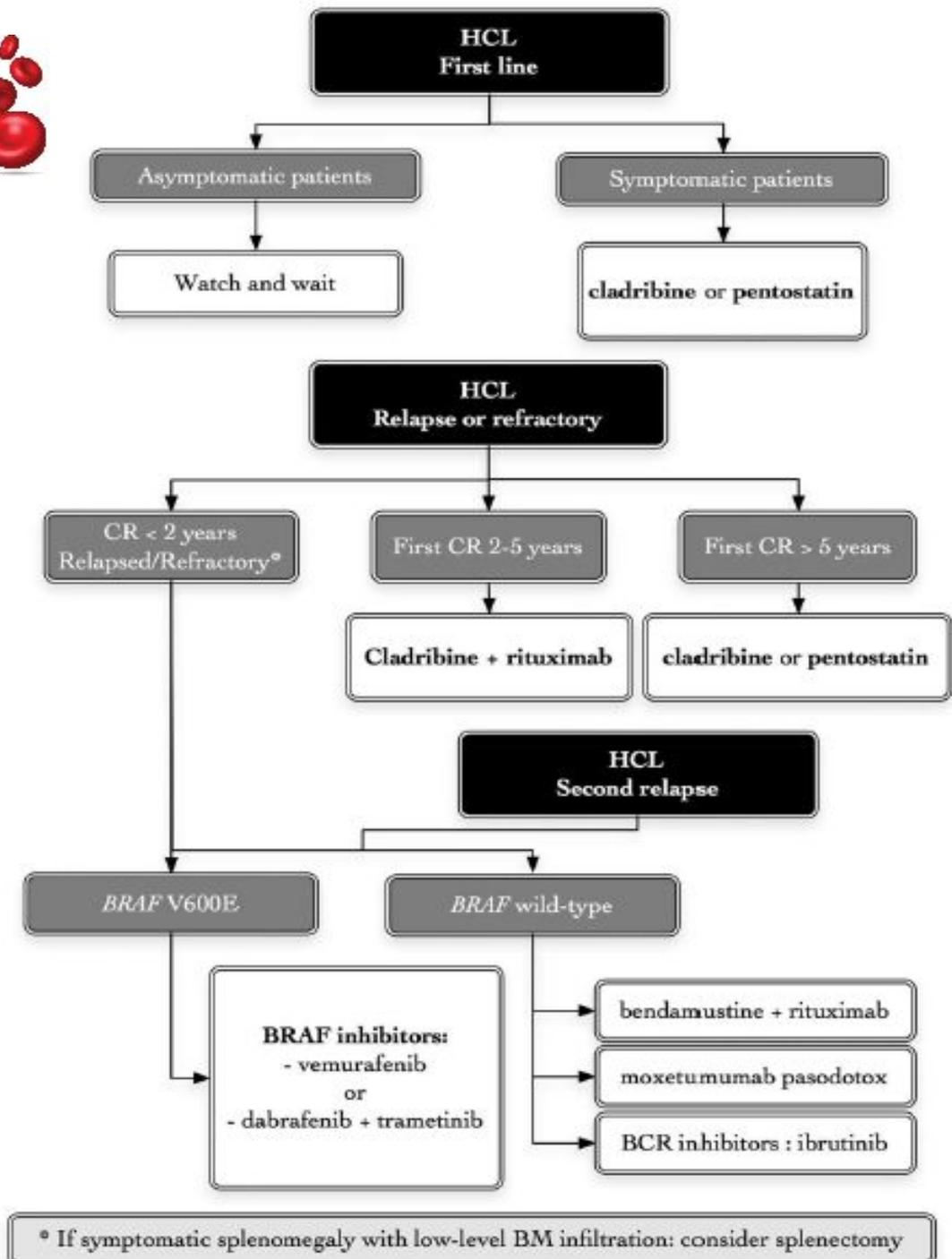
# Факторы риска плохого прогноза

- Спленомегалия (>3 см), лейкоцитоз (>5 000/мкл), бета2-микроглобулин (>2N) (*Forconi F et. al .Blood. 2009*)
- Экспрессия CD38 (*Poret N et. al. Erratum in: Cancer Res. 2015*)
- Мутация TP53, Unmut IGHV, экспрессию IGHV4-34 (*Arons E et. al. Blood. 2009*)

# Лечение ВКЛ

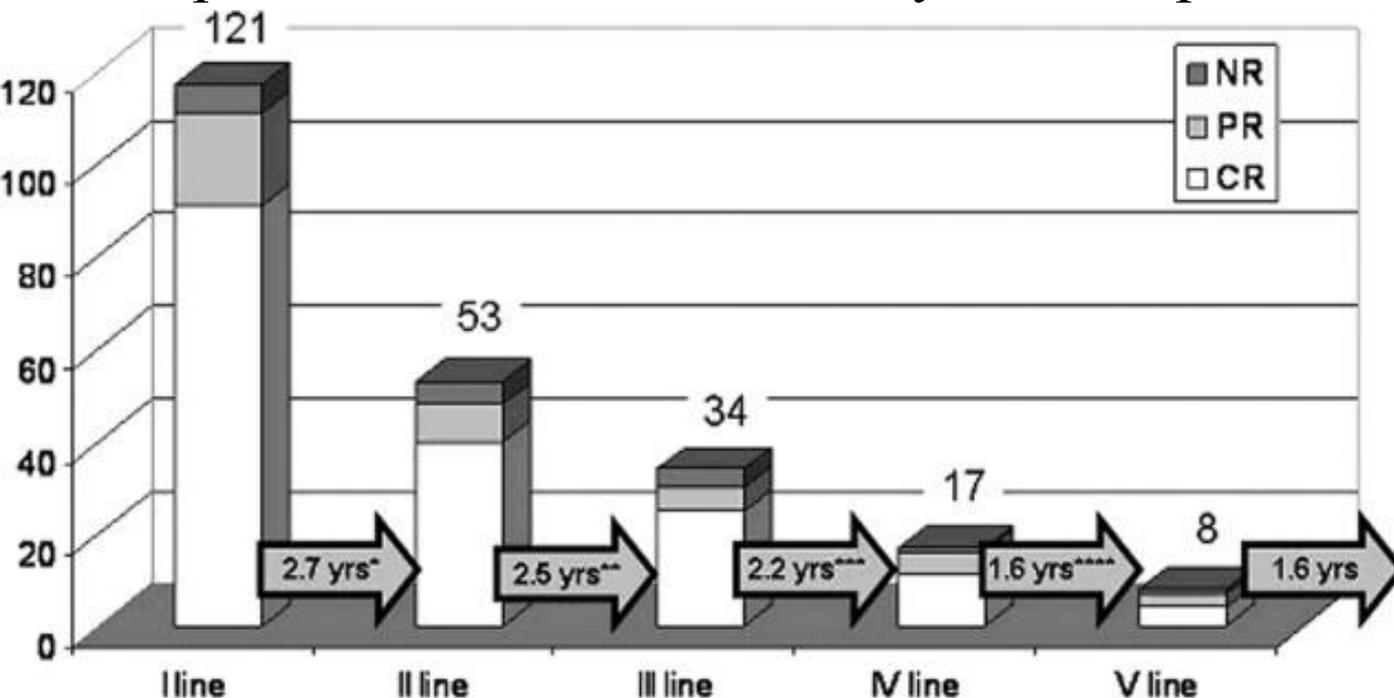


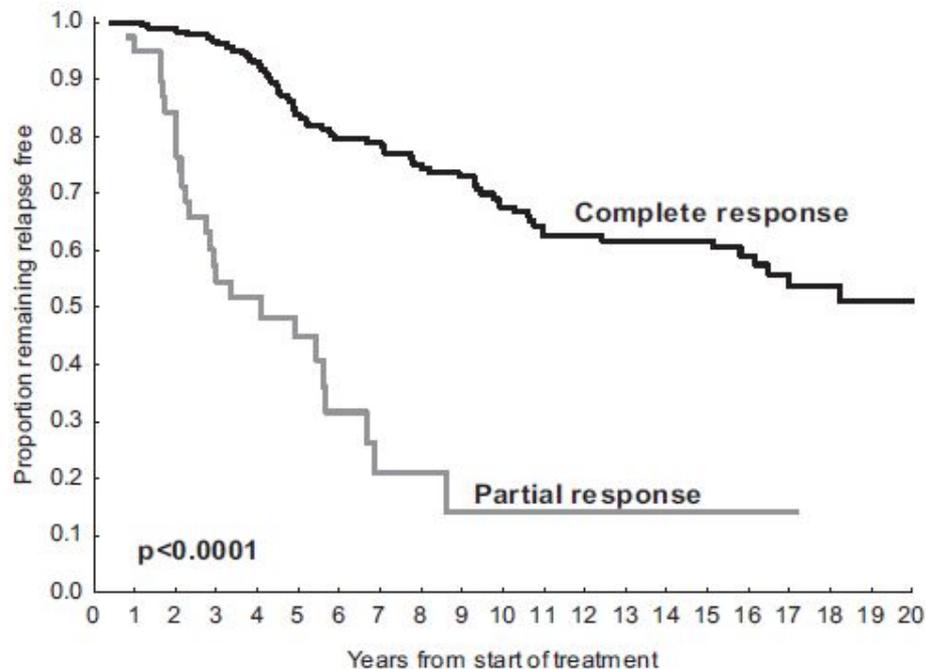
*Leslie A et al. Historical overview of hairy cell leukemia, Best Practice & Research Clinical Haematology 2015.*



# Пуриновые аналоги

- Пентостатин или кладрибин в первой линии терапии → 70-80% ПО и 10-20% ЧО
- ~40% рецидива с уменьшением ПО  
(77% → 73.5% → 70.5% → 65% → 50%) и продолжительности последующей терапии

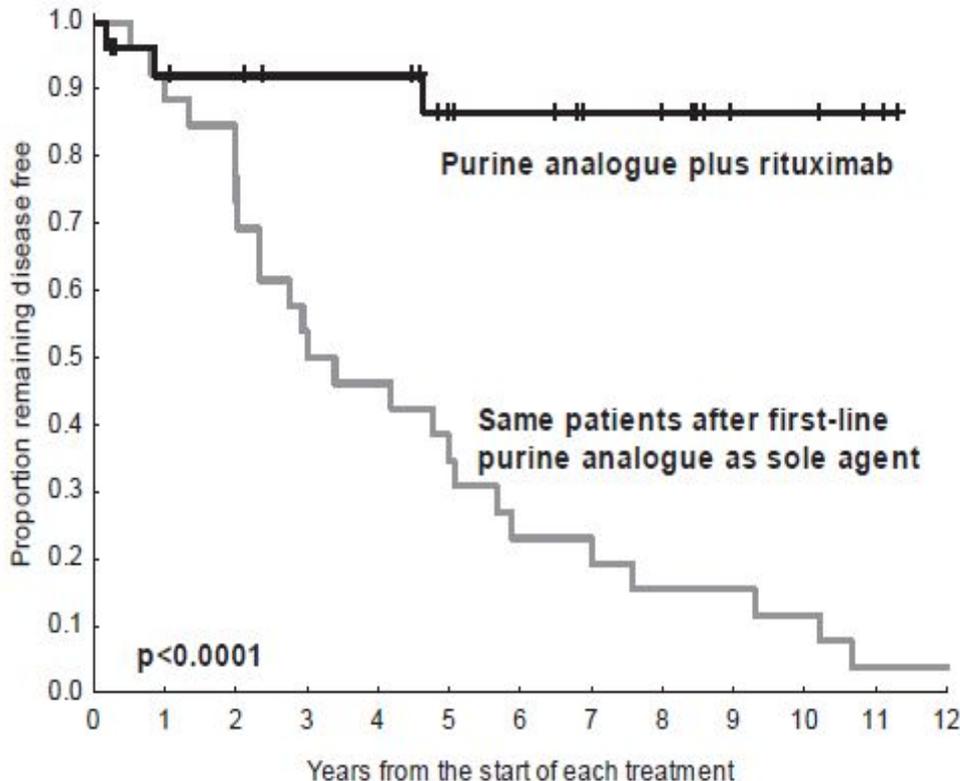




- БПВ для пациентов достигших ПО >20 лет
- БПВ для пациентов достигших ЧО = 5 лет

*Dearden CE et al. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma 2011*

# Пуриновый аналог+Ритуксимаб



5 и 10 - летняя БПВ после комбинированной терапии составила 87%

5-летняя БПВ – 35%

10-летняя БПВ -13% после первой линии терапии пуриновым аналогом

*Else M et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. Leuk Lymphoma 2011*

# Пуриновые аналоги

## Общая выживаемость и смертность

- 10 -летняя ОВ:  
86% (пентостатин)  
93%(кладрибин)
- 11 смертельных случаев (2%), связанных с :  
Прогрессия (n=4)  
Вторичные инфекционные осложнения (n=7)
- у 48 пациентов (10%) развитие вторичных злокачественных новообразований

*Cornet E. et al. Longterm follow-up and second malignancies in 487 patients with hairy cell leukaemia. Br J Haematol 2014*

# Режим введения ПА

## Кладрибин

- 0,1 мг/кг/день в виде постоянной инфузии в течение 7 дней
- 0,14 мг/кг/день в виде двухчасовой инфузии в течение 5 дней.
- 0,14 мг/кг/день в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю в течение 6 недель.
- 0,14 мг/кг/день в виде подкожной инъекции в течение 5 дней.
- 0,14 мг/кг/день в виде подкожной инъекции 1 раз в неделю в течение 5 недель.

## Пентостатин :

- 4 мг/м<sup>2</sup> каждые 2 недели до достижения максимального ответа (4 – 10 введений) с последующими одной или двумя дополнительными инъекциями для консолидации достигнутого эффекта
- При клиренсе от 40 до 60 мл/мин доза редуцируется вдвое. Вводится путем внутривенной инфузии на большом объеме жидкости

# II фаза исследования Вемурафениба у пациентов с R/R ВКЛ в Италии и

США

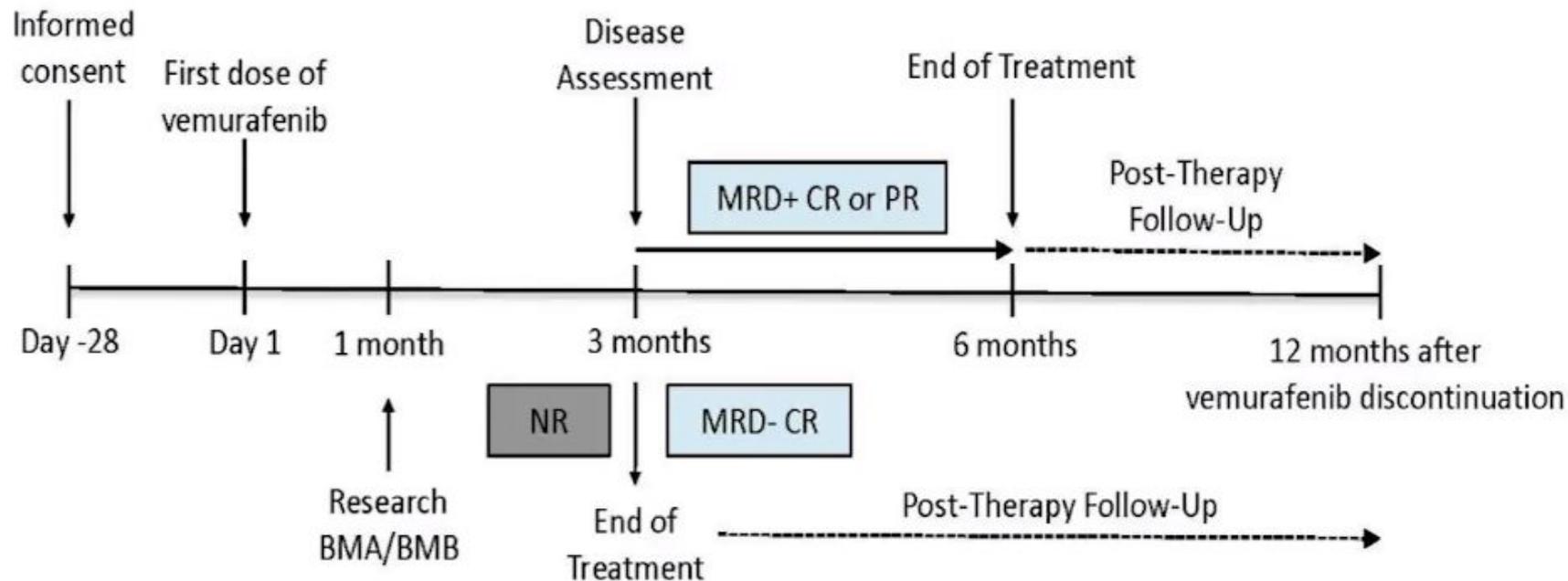
ORIGINAL ARTICLE

## Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia

E. Tiacci, J.H. Park, L. De Carolis, S.S. Chung, A. Broccoli, S. Scott, F. Zaja, S. Devlin, A. Pulsoni, Y.R. Chung, M. Cimminiello, E. Kim, D. Rossi, R.M. Stone, G. Motta, A. Saven, M. Varettoni, J.K. Altman, A. Anastasia, M.R. Grever, A. Ambrosetti, K.R. Rai, V. Fraticelli, M.E. Lacouture, A.M. Carella, R.L. Levine, P. Leoni, A. Rambaldi, F. Falzetti, S. Ascani, M. Capponi, M.P. Martelli, C.Y. Park, S.A. Pileri, N. Rosen, R. Foà, M.F. Berger, P.L. Zinzani, O. Abdel-Wahab, B. Falini, and M.S. Tallman

*N Engl J Med* 2015;373:1733-47

# План лечения



Стартовая доза Вемурафениба 960 мг

Оценка МОБ по данным ИГХ биопсии КМ

# Оценка ответа

	Number of Patients, N=24
Overall Response Rate (CR + PR)	24/24 (100%)
Complete Response	10/24 (42%)
Partial Response*	14/24 (58%)

\* Median % hairy cells in PR patients was 12.5% (range, 2-40%).

- **12 patients completed > 3 months of treatments (4-6 months)**

# Динамика ответа

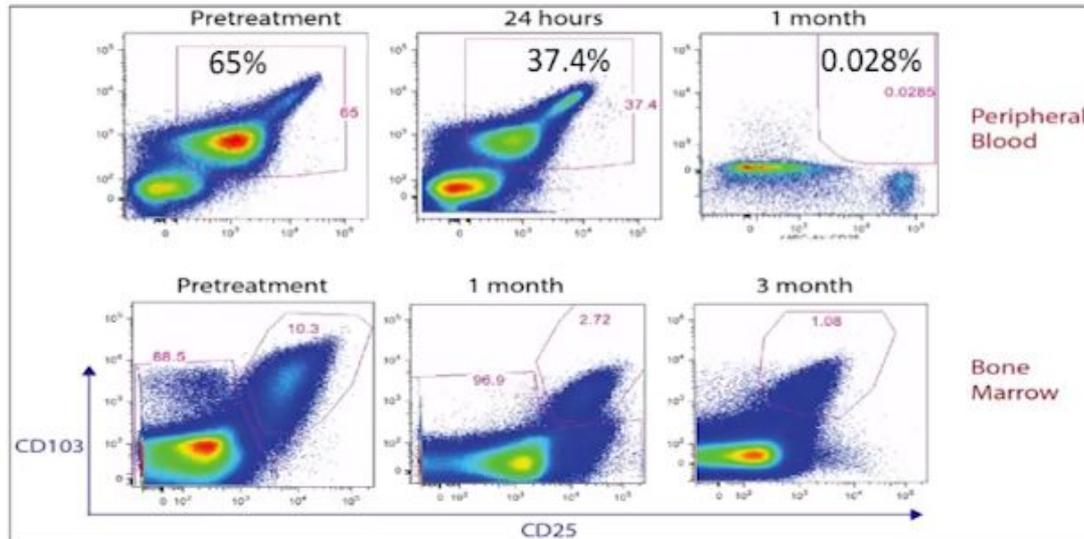
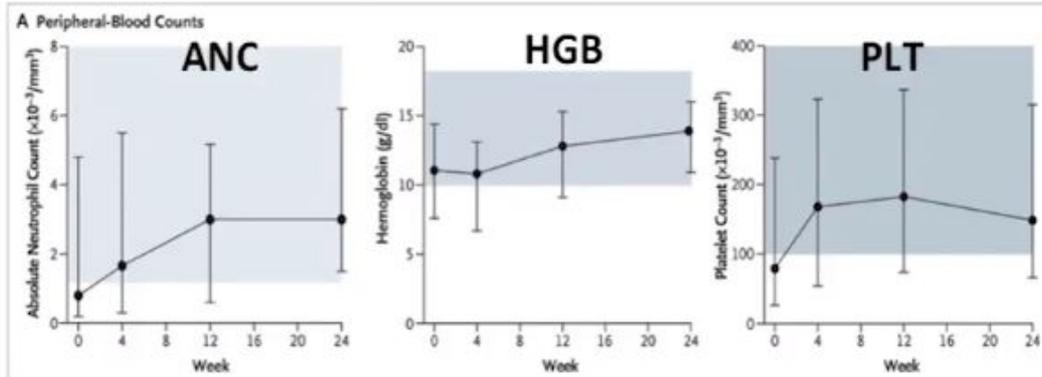
## Median Time to Count Recovery:

ANC: 28 days (7-60)

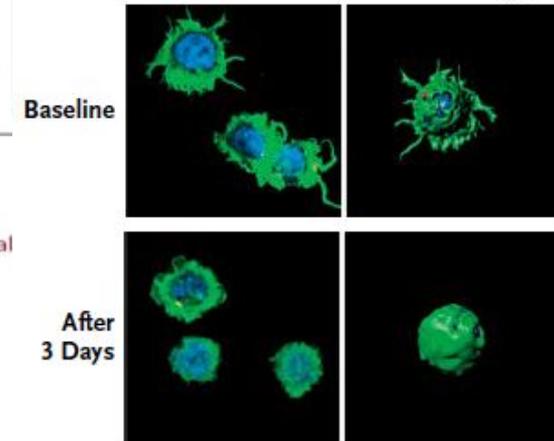
Hgb: 43 days (28-68)

PLT: 28 days (7-60)

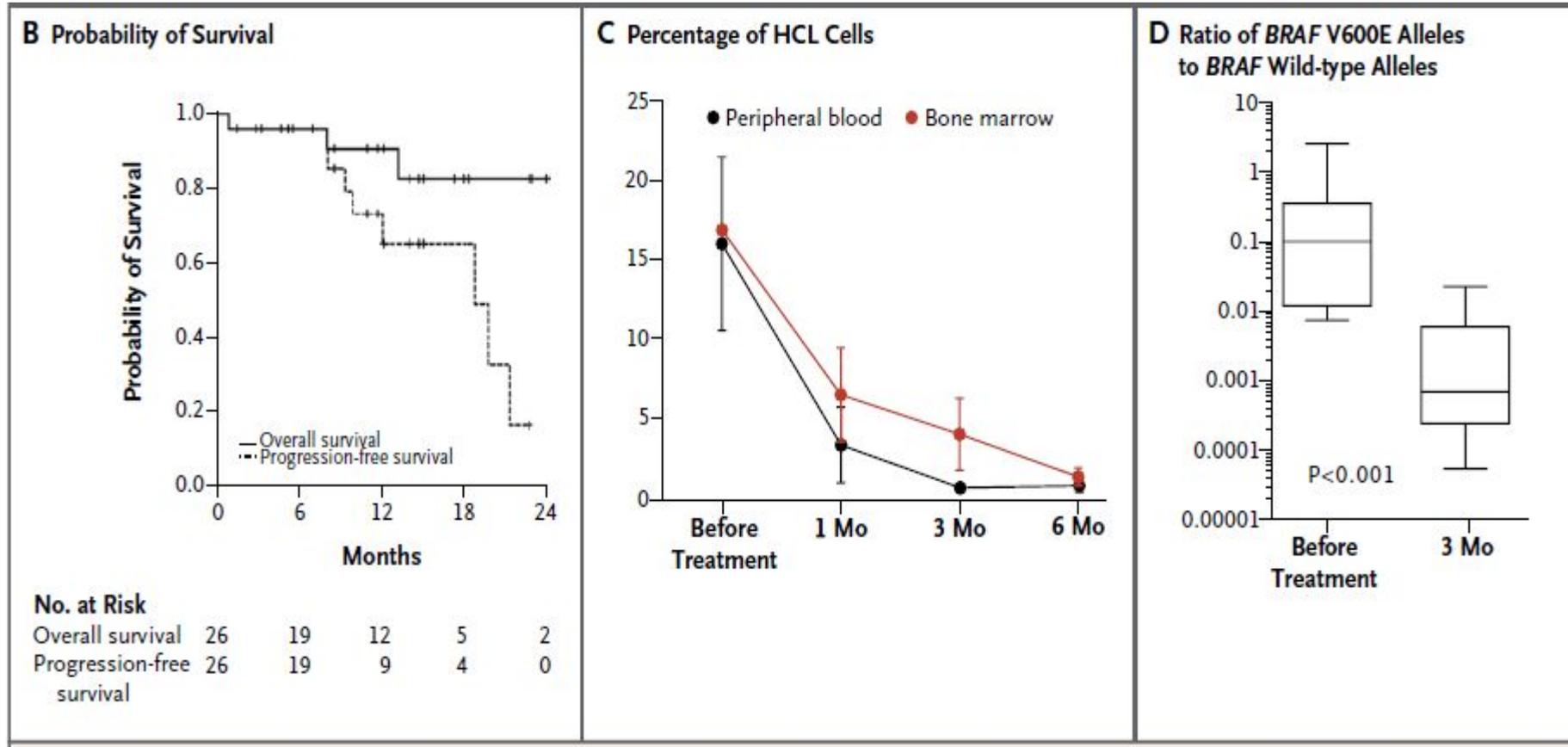
## PB Change on Treatment



## Confocal Fluorescence Microscopy



# Эффект Вемурафениба на выживаемость и BRAF аллель «нагрузку»



# Оптимальная доза Вемурафениба остается неясной

У 13 из 25 пациентов вынужденное снижение дозы из-за артралгии и сыпи:

2 пациентам до 720 мг, 10 до 480мг и 1 до 240мг

	<b>Grade 1-2</b>	<b>Grade 3</b>
Rash	13 (54%)	1 (4%)
Arthralgia	9 (38%)	0
Alopecia	6 (25%)	0
Photosensitivity reaction	4 (17%)	0
Squamous cell carcinoma	3 (13%)*	0
Seborrheic keratoses/warts	2 (8%)	0
Arthritis	1 (4%)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1 (4%)**	0
Tumor lysis syndrome	0	1 (4%)
Laboratory Abnormality		
AST/ALT elevation	3 (13%)	0
Hyperbilirubinemia	3 (13%)	0

\*SCC occurred in patients with previous h/o SCC.

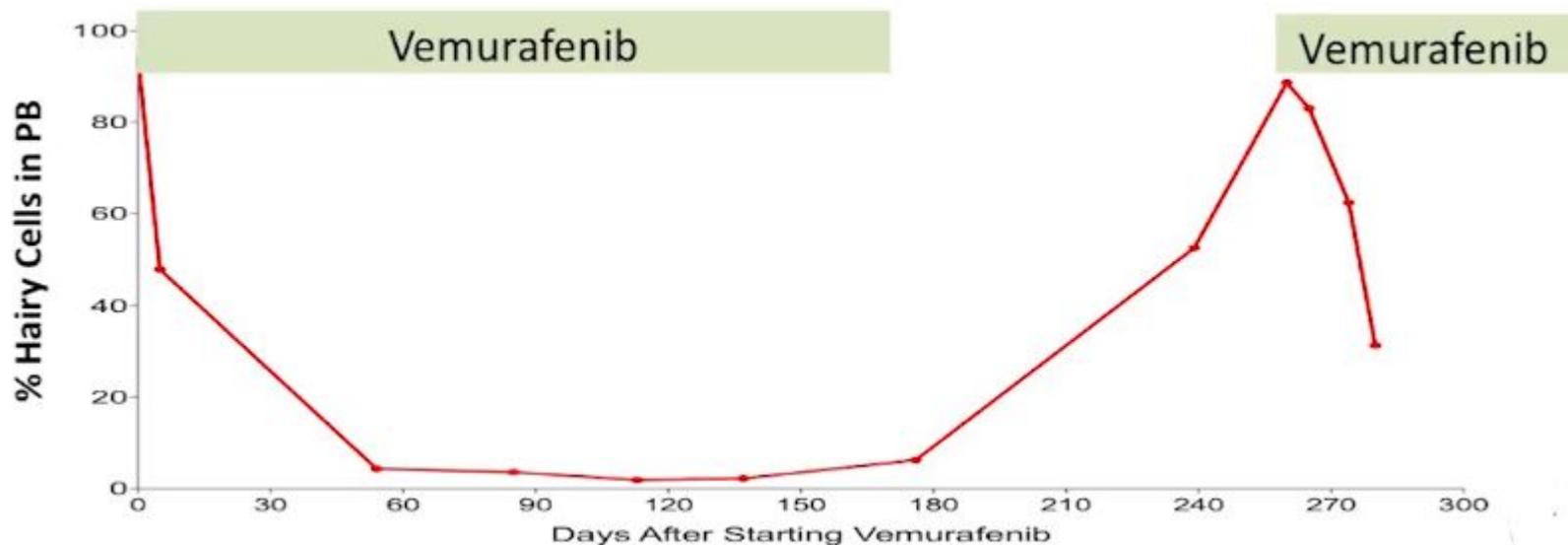
# Post-treatment Follow Up

У 7 пациентов из 24 наблюдался рецидив:

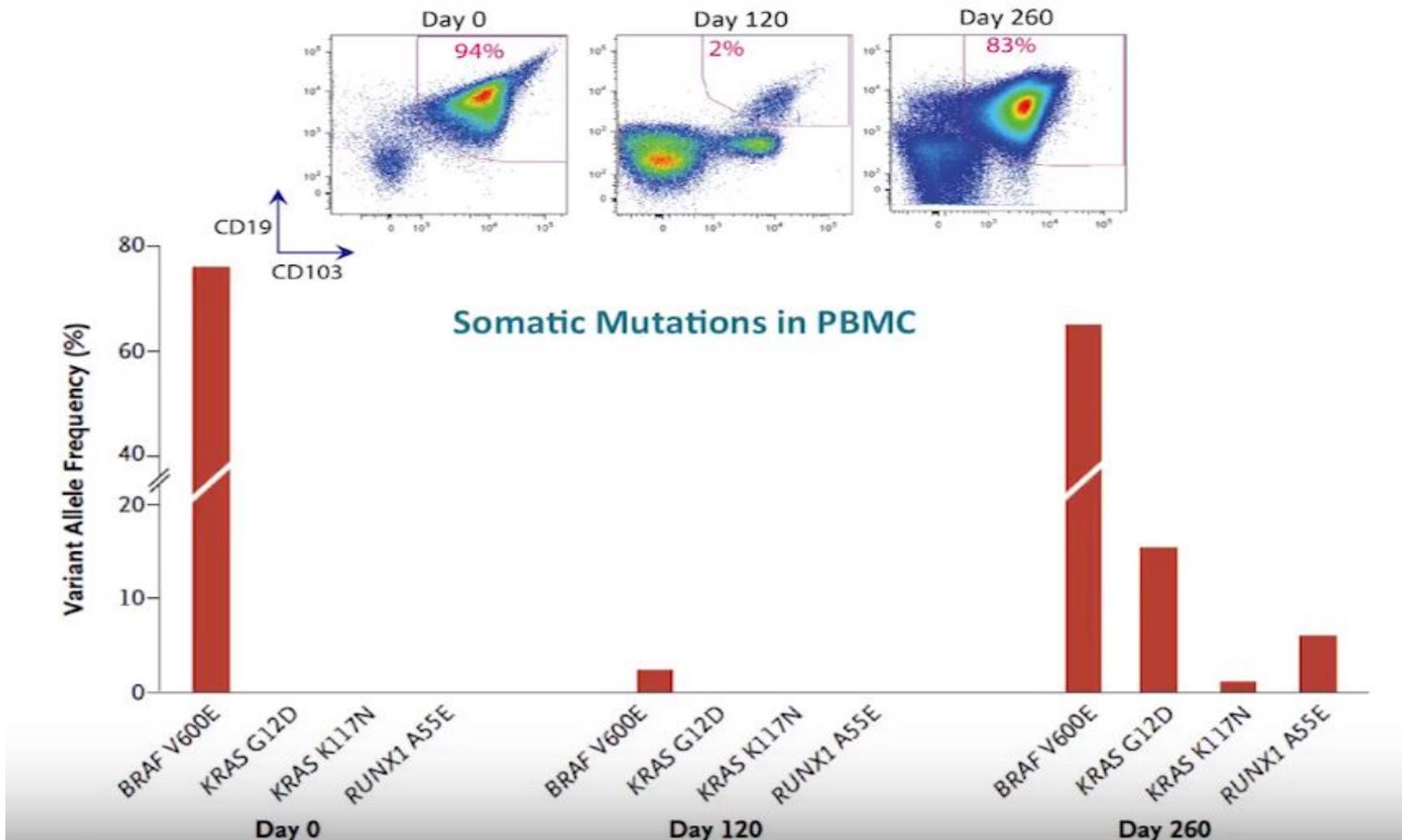
- 3 пациента с ПО+4 пациента с ЧО
- медиана времени: 11,6 мес (2,2-18,7 мес)

Все 7 пациентов получили ре-терапию Вемурафенибом:

- 6 пациентов ответили
- 1 пациент остался рефрактерен к терапии



# Мутационный анализ Вемурафениб-резистентного пациента



# Варианты терапии R/R ВКЛ

- **Вемурафениб +Ритуксимаб:**

2 фаза исследования (n=22)→ ПО 86% через 4 недели, МОБ-ПО 73% [Tiaacci et al. ASH 2016]

- **BRAF+MEK ингибиторы:**

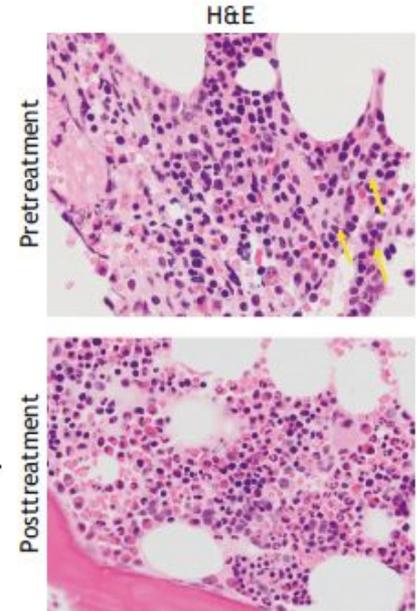
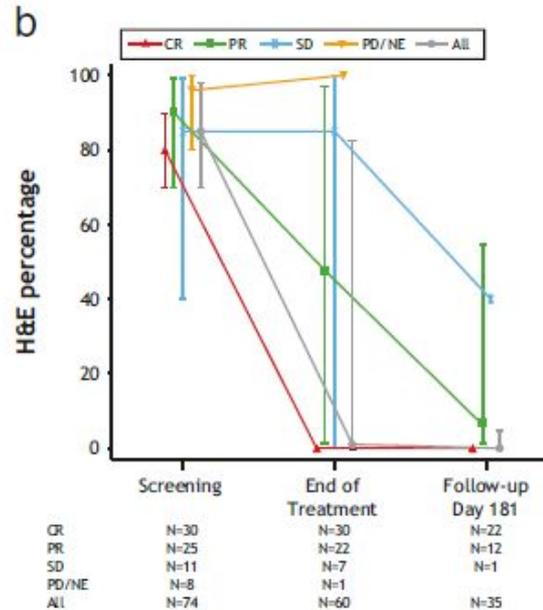
Дабрафениб (150мг 2р/д )+Траметиниб (2мг 1р/д) [NCT02034110]

- **BCR ингибитор:**

2 фаза исследования Ибрутиниба (n=28 )→ПО14%+ЧО32% (ЧОО 46%) [Jones ] et al. ASH 2016]



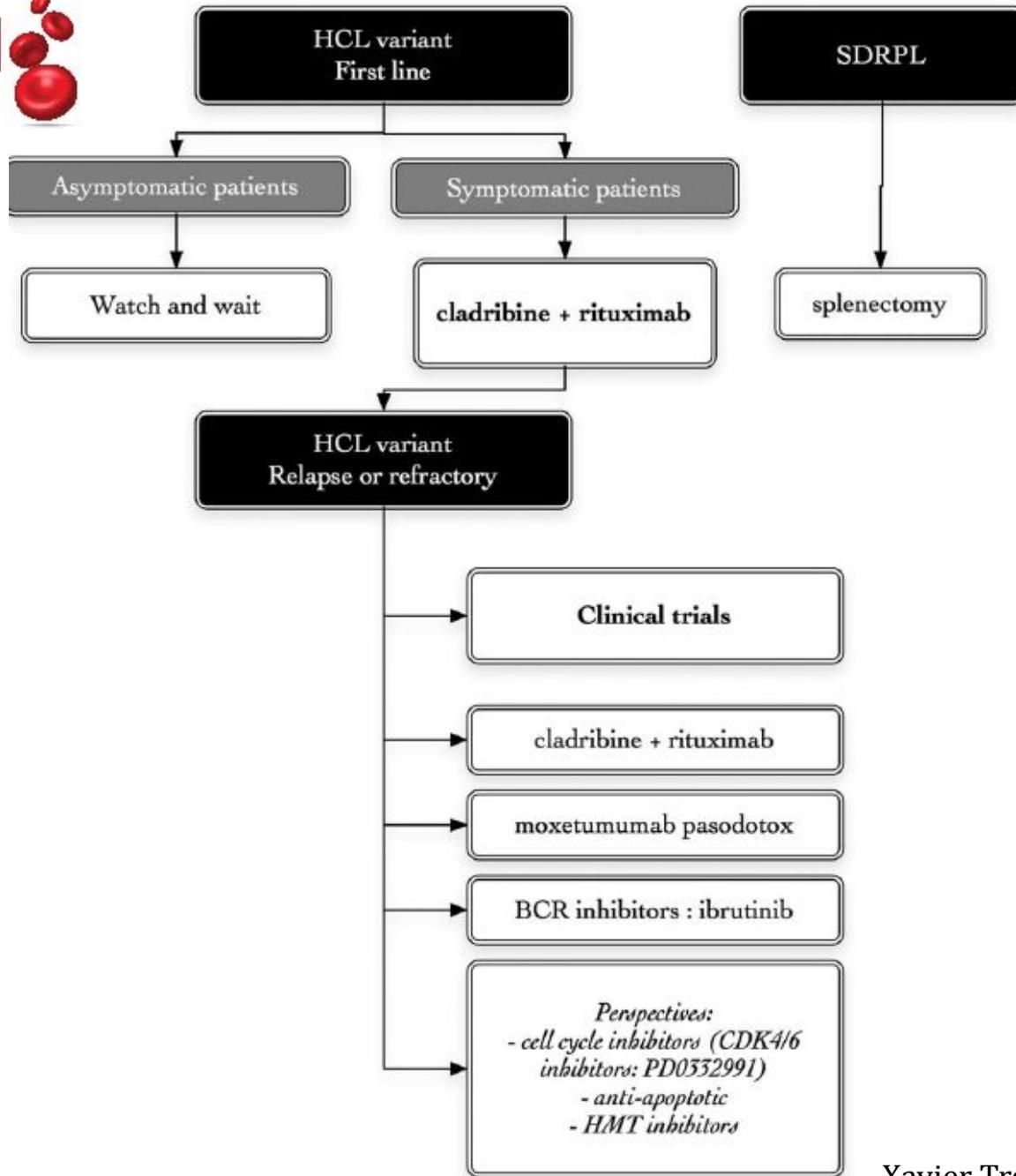
Parameter	Value (N = 80)
	<b>Blinded independent central review</b>
Durable complete response (primary end point), n (%) <sup>a</sup>	24 (30.0)
95% confidence interval	20.3, 41.3
Best overall response <sup>a</sup>	
Complete response, n (%)	33 (41.3)
95% confidence interval	30.4, 52.8
Complete response, minimal residual disease negative, n (%)	27 (33.8)
95% confidence interval	23.6, 45.2
Partial response, n (%)	27 (33.8)
Objective response rate (complete or partial response), n (%) <sup>a</sup>	60 (75.0)
95% confidence interval	64.1, 84.0



*Robert J. Kreitman et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia, Leukemia (2018) 32:1768–1777*

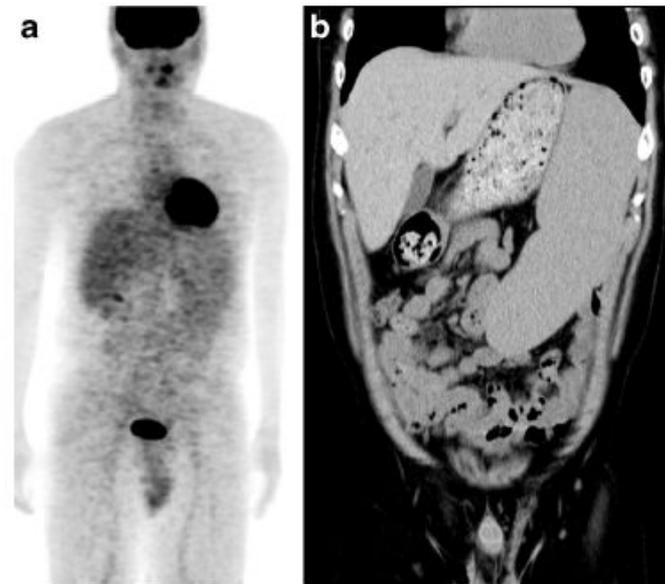
# Нежелательные события (n=80)

- периферический отек 39%
- тошнота 35%
- усталость 34%
- головная боль 33%
- гемолитико-уремический синдром 7,5%
- синдром капиллярной утечки 5%
- прекращение терапии 7,5% ( 6 пациентов)
- повышения титра нейтрализующих антител ~75%

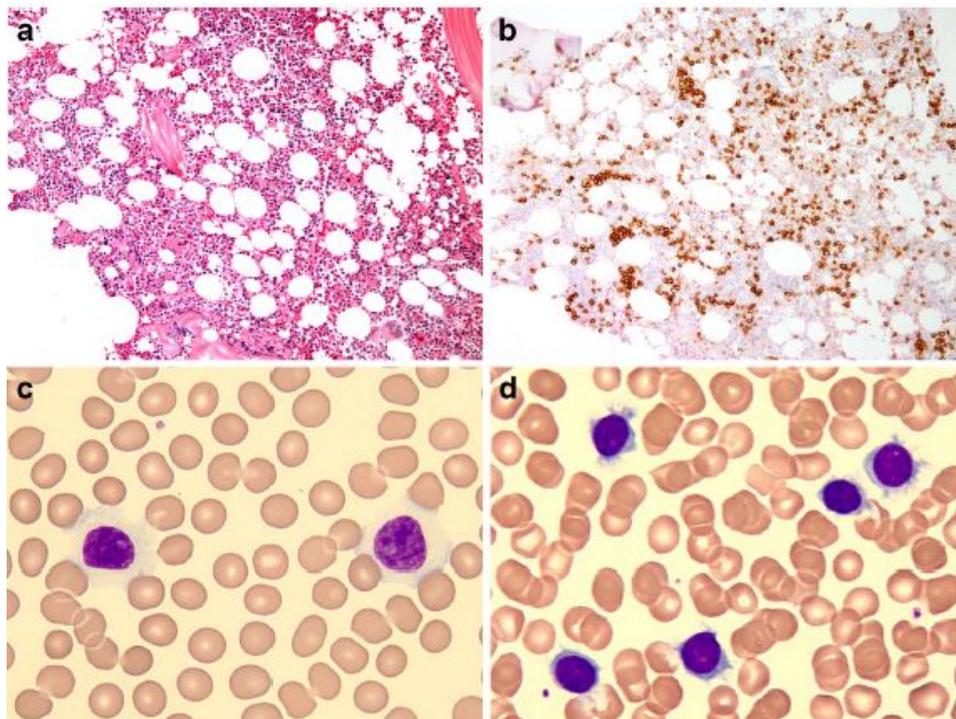


## CD27-positive hairy cell leukemia-Japanese variant

- Мужчина 45 лет обратился с жалобами на боль в пояснице, тяжесть в животе
- КАК: Leu  $38 \times 10^9$ /л с 88.5% аномальных лимфоцитов, Tr  $134 \times 10^9$ /л, Eг  $4.33 \times 10^{12}$
- б/х анализ: норма
- ПЭТ/КТ: выраженная спленомегалия без лимфоаденопатии
- Аспирация КМ не затруднена, фиброз не обнаружен.
  
- Спустя 4 мес. выполнена спленэктомия .
- Селезенка: 2177 г, 21 × 16 × 9 см
- Leu  $104 \times 10^9$  с 87,5 % аномальных лимфоцитов



- ИГХ: негативны по CD3, CD5, CD8, CD10, CD34, циклин-D1 и аннексин A1; положительны по CD20 и BCL2.
- ИФТ: CD11a+, CD11c+, CD19,+ CD20+, CD22+, CD27+, sIgG λ;
- Негативны по CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD21, CD23, CD25, CD30, CD34, CD38, CD43, CD56, CD57, CD103, IgD, IgM κ
- Биопсия КМ : сохранен гемопоэз, интерстициальная инфильтрация
- Морфология: клетки с обильной бледной цитоплазмой, плохо визуализируемым ядрышком, с длинными широкими отростками
- Мутация BRAF V600E не обнаружена



?

**ЗА лимфому красной  
пульпы селезенки:**

- Экспрессия CD27
- Биопсия КМ
- Морфология

**ЗА ВКЛ-японский  
вариант:**

- Молодой возраст
- Выраженный  
лейкоцитоз

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**