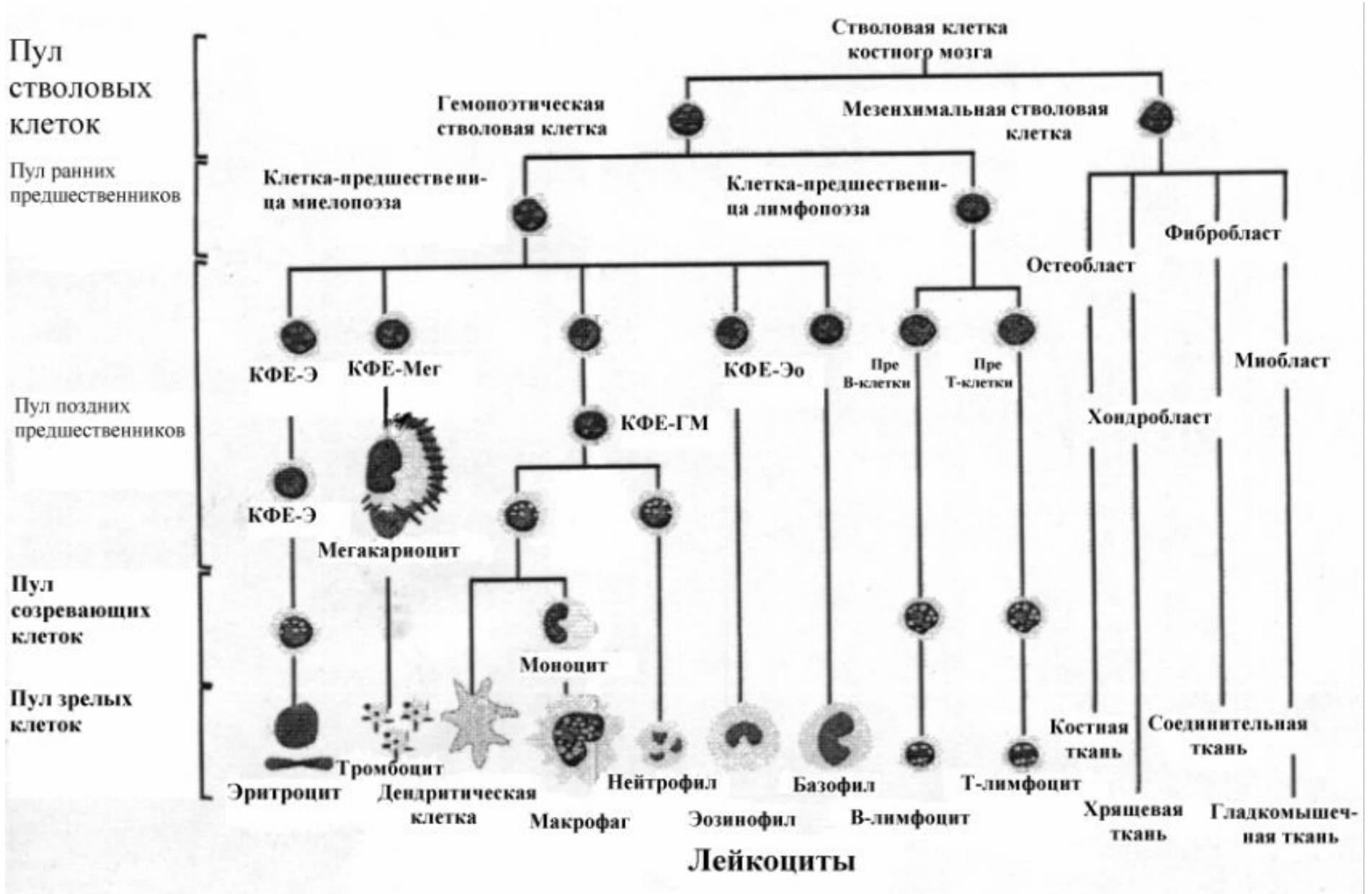


Лимфопролиферативные заболевания

5 курс

профессор Моисеев С.И.

Общая схема кроветворения



Этапы созревания лимфоцитов

КОСТНЫЙ МОЗГ

стволовая клетка – клетка предшественница

В-лимфоцит Т-лимфоцит

лимфоузлы тимус

селезенка

скопления

лимфоидной ткани



Этиопатогенез лимфопролиферативных заболеваний

Предрасполагающие факторы:

- хроническая антигенная стимуляция,
- иммунодефицит и вирусные инфекции.

Первичное онкогенное событие, запускающее развитие опухоли:

- Генетические нарушения

Примерами первичных онкогенных событий являются транслокации $t(8;14)$, $t(2;8)$ и $t(8;22)$ при лимфоме Беркитта; $t(11;14)$ при лимфоме из клеток мантийной зоны; $t(14;18)$ при фолликулярной лимфоме.

Вторичное онкогенное событие - генетические нарушения, появляющиеся в ходе прогрессии опухоли и отягчающие ее течение. Вторичные генетические нарушения при лимфомах сравнительно однообразны по последствиям: в большинстве случаев повреждаются гены, регулирующие клеточный цикл, что усиливает пролиферацию клеток.

В каждом случае лимфатической опухоли клиническая картина и прогноз зависят от следующих факторов: из какой субпопуляции

- **Генетические повреждения при лимфомах можно подразделить на две крупные категории: активация протоонкогенов и инактивация генов-супрессоров опухолевого роста.**
- **Ведущим механизмом активации протоонкогенов при лимфатических опухолях являются хромосомные транслокации.**

Хромосомные нарушения при различных НХЛ

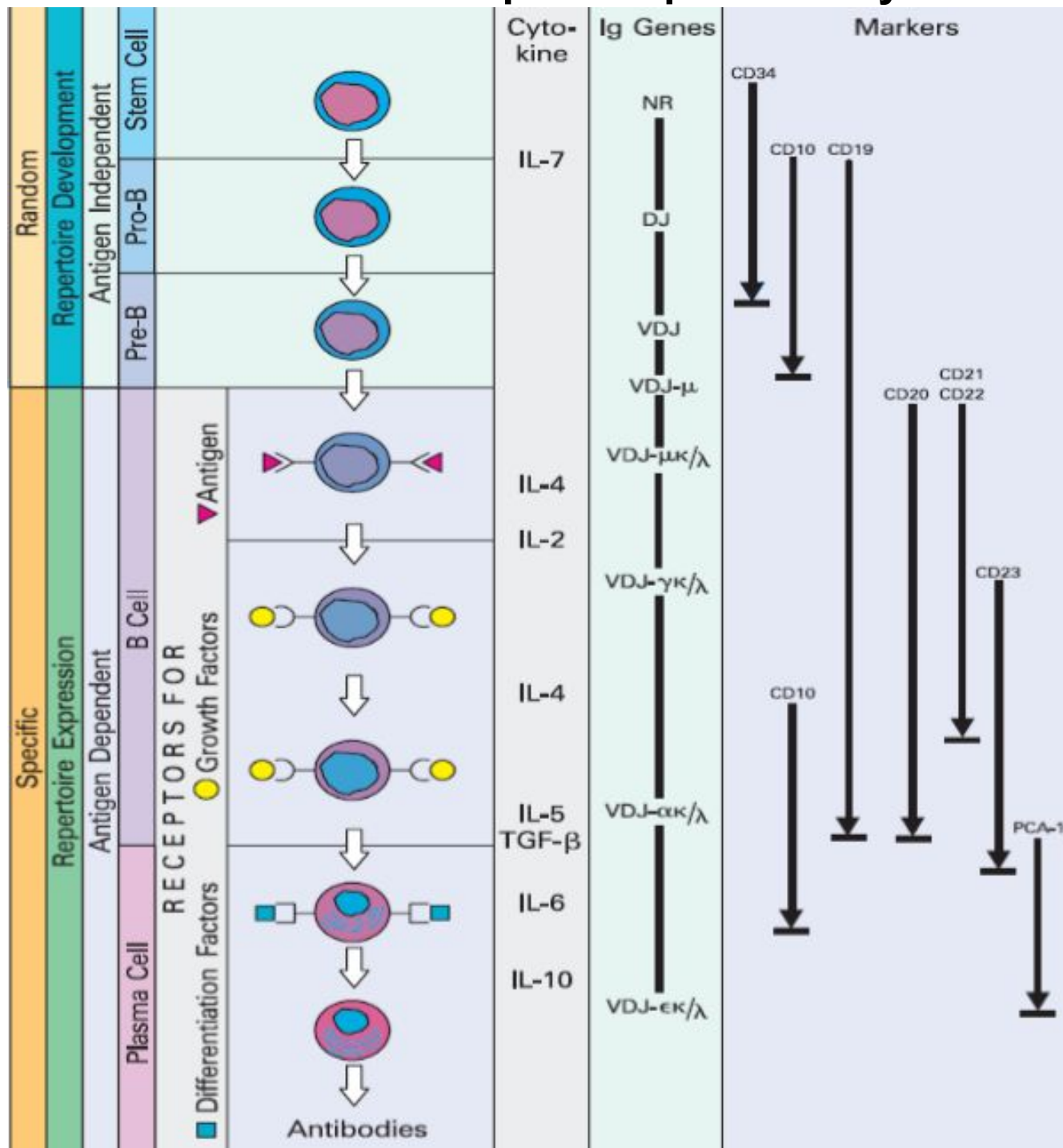
Транс-локации	Прото-онкогены	Функции прото-онкогенов	лимфома
t(14;18)	BCL2	Супрессия апоптоза	Фолликулярная лимфома
t(9;14)	PAX5	Транскрипционный фактор	Лимфоплазмочитарная лимфома
t(11;14)	CCND1(BCL1)	Регулятор клеточного цикла	Лимфома мантийной зоны
t(11;18)	BIRC3/MALT1	Супрессия апоптоза	MALT-лимфома
t(1;14)	BCL10	Регуляция апоптоза	MALT-лимфома
t(8;14)	MYC	Транскрипционный фактор	Лимфома Беркита
t(2;5)	NPM1/ALK	Тирозин киназа	Анапластическая крупноклеточная Т-лимфома

При созревании от костно-мозговой клетки-предшественницы лимфопоэза до плазматической клетки, геном В-лимфоцитов подвергается многочисленным перестройкам в ходе трех основных процессов:

- перестройки генов иммуноглобулинов,
- соматической гипермутации,
- сдвига изотипа.

Эти перестройки создают основу для возникновения лимфатических опухолей.

Изменения генома при лимфомах могут возникать во время



перестройки генов Ig,

соматической гипермутации,

сдвига изотипа

из-за ошибок этих механизмов.

Главная особенность лимфомагенеза в преобладании среди хромосомных нарушений транслокаций с участием локусов генов иммуноглобулинов.

● **Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфоцитарная лимфома**
Классификация ВОЗ

● **В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз**
лимфопролиферативных заболеваний

● **Лимфоплазмоцитарная лимфома**

● **Селезеночная лимфома маргинальной зоны**

● **Волосатоклеточный лейкоз**

● **Миелома или плазмочитома (солитарная и внекостная)**

● **Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны**

лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома)

● **Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (с или без моноцитоподобными В-клетками)**

● **Фолликулярная лимфома**

● **Лимфома из клеток зоны мантии**

● **Диффузная В-крупноклеточная лимфома**

Классификация ВОЗ лимфопролиферативных заболеваний (2)

В-клеточные лимфопролиферативные процессы с неопределенным опухолевым потенциалом

- **Лимфоматоидный гранулематоз**
- **Посттрансплантационное
лимфопролиферативное заболевание,
полиморфноклеточный тип**

**В-клеточные лимфопролиферативные
заболевания, не вошедшие в
классификацию ВОЗ**



Внутрисосудистая

В-крупноклеточная лимфома

- **Первичный амилоидоз (AL)**

- **Болезнь тяжёлых цепей**

Т- и НК-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов

Лейкозы и первично диссеминированные лимфомы

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Т-клеточный лейкоз из больших 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 с энтеропатией

Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома

Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома

Лимфомы лимфатических узлов

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома

Лимфомы из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов,

неуточнённые

**В-клеточный хронический
лимфолейкоз - моноклональная
пролиферация CD5-позитивных
зрелых В-лимфоцитов с первичным
поражением костного мозга и
вовлечением лимфоидных органов**

Хронический лимфолейкоз

- Наиболее часто встречающийся лейкоз в западной Европе (30% всех лейкозов, в Азии – 2-5%)
- Медиана возраста 65 лет
- М/ж 1,5 : 1,0
- Семейные случаи болезни (4-5% среди ближайших родственников)
- Диагноз обычно устанавливается при асимптомном течении
- Лимфоаденопатия, спленомегалия, инфекции

Критерии диагноза В-ХЛЛ (NCI - sponsored CLL Working group USA)

- Абсолютный лимфоцитоз в крови более $5 \times 10^9/\text{л}$ с преобладанием малых зрелых лимфоцитов и менее 55% пролимфоцитов.**
- Наличие на клетках В – линейных дифференцировочных антигенов (CD19, CD20, CD23, CD24) и CD5.**
- Более 30% ядерных клеток в**

Хронический лимфолейкоз

характерна слабая экспрессия

Smlg (k / λ+)

Алгоритм диагностики В-ХЛЛ

Клинический анализ крови: абсолютный лимфоцитоз более 5×10^9 у пациентов в средней и старшей возрастных группах.

Количество пролимфоцитов менее 55%.

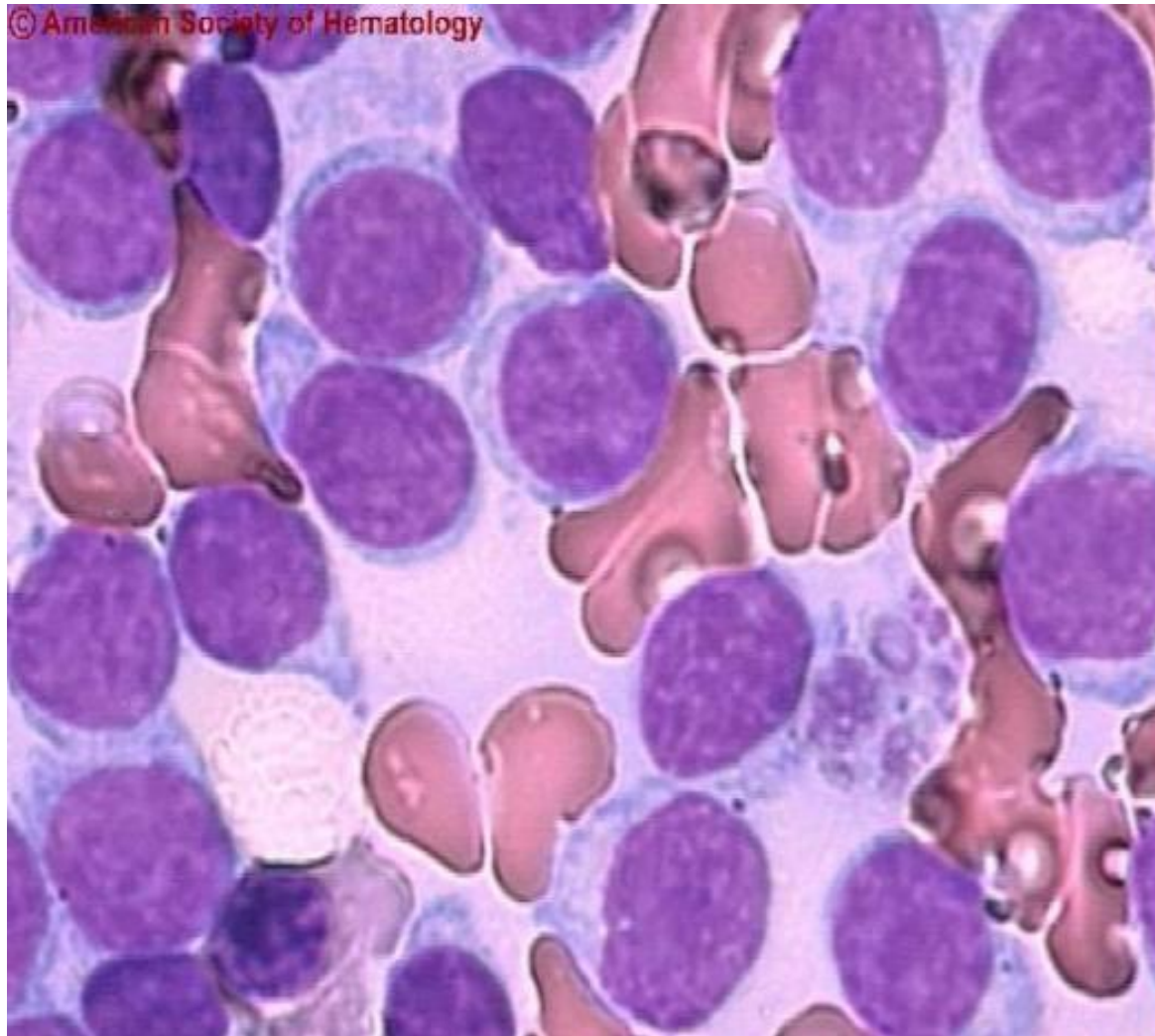
Исследования костного мозга (аспират, трепанбиопсия) для цитологического и гистологического исследования.

При нормоклеточном или гиперклеточном костном мозге в случае выявления $> 30\%$ зрелых лимфоцитов можно думать о ХЛЛ или зрелоклеточных неходжкинских лимфомах с поражением костного мозга

Рентген грудной клетки: УЗИ брюшной полости, КТ или МРТ для выявления лимфаденопатии, гепатоспленомегалии

Определение клональности патологического процесса и его линейной принадлежности при помощи иммунофенотипирования, цитогенетического исследования или определения реаранжировки генов цепей иммуноглобулинов.

ХЛЛ. Увеличение морфологически зрелых лимфоцитов в крови

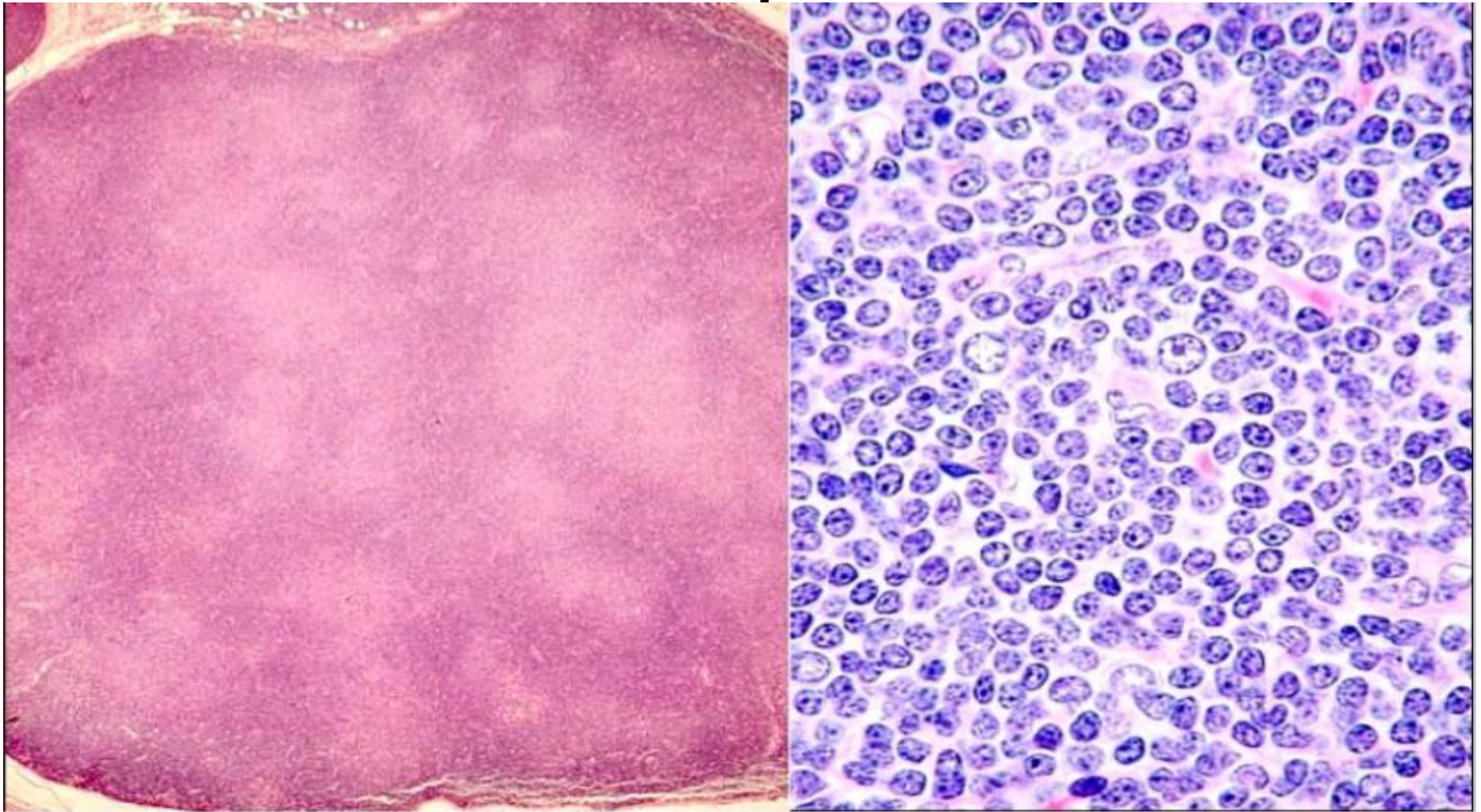


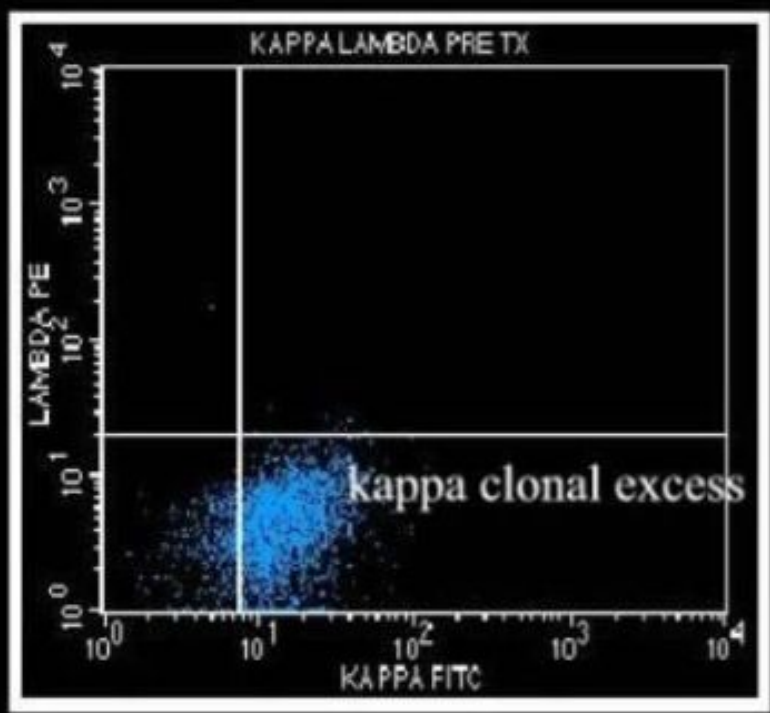
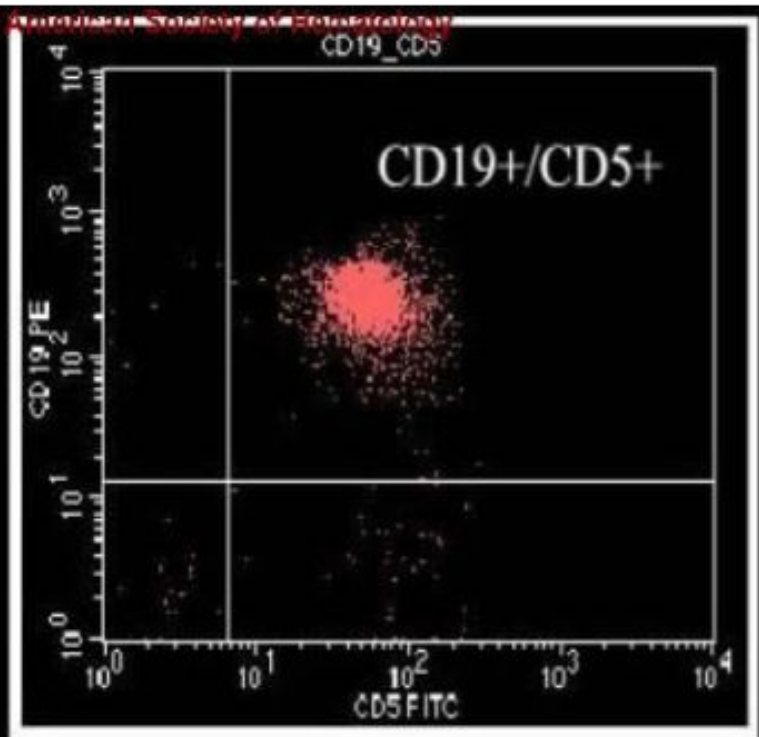
**Абсолютный
лимфоцитоз
в крови**

● **$5 \times 10^9/\text{л}$**

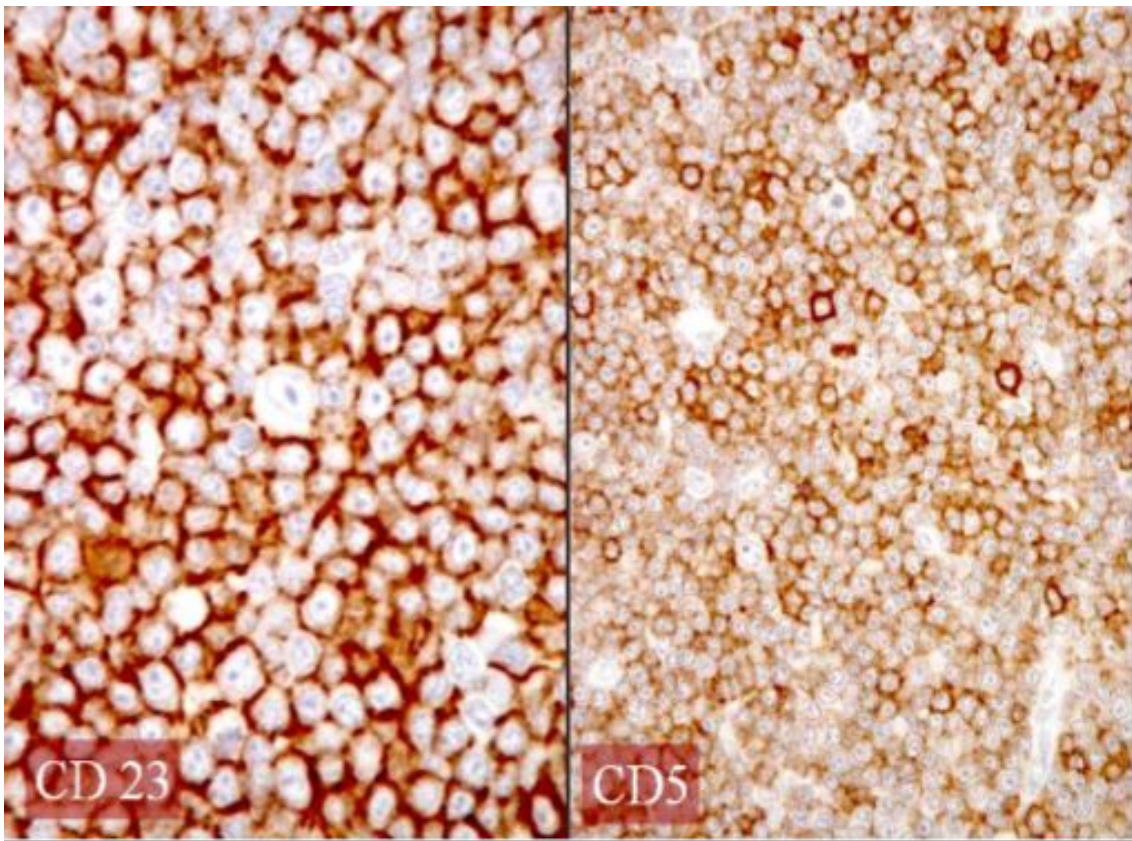
**с преобладанием
малых зрелых
лимфоцитов**

Гистологическая картина костного мозга при ХЛЛ





ХЛЛ. Иммуноцитохимия и иммуногистохимия



Наиболее типичные хромосомные нарушения при В- ХЛЛ

Хромосомные нарушения встречаются в 50% случаев

+12	17%	Коррелирует с наличием мутации (+) Ассоциирована с плохим прогнозом
13q 14	13%	Ассоциирована с более доброкачественным течением болезни.
14q32	10%	Ассоциирована с плохим прогнозом
11q23 (t(11;14)(q13;q32)	5%	Ассоциирована с плохим прогнозом.
17p13	<5%	Коррелирует с отсутствием мутации (-) Ассоциирована с плохим прогнозом.
делеция 6, вовлечение 18, 3, 7, 8 хромосом	<5%	Прогностическое значение не ясно

Классификация В-ХЛЛ

Rai		Binet	
0	Только лимфоцитоз	А	Лимфоцитоз + менее 3 областей поражения.
I	Лимфоцитоз + увеличение лимфоузлов. Спленомегалии и гепатомегалии нет.	Б	Лимфоцитоз + 3 и более областей поражения.
II	Лимфоцитоз + спленомегалия и гепатомегалия. Лимфоузлы могут быть		
III	увеличены. Любая клиника + анемия. Тромбоцитопении нет.		
IV	Любая клиника + тромбоцитопении + анемия.	С	Любая клиника + анемия и тромбоцитопении.

Симптомы, требующие дифференциального диагноза с другими заболеваниями

- **Лейкоцитоз**
- **Лимфоцитоз**
- **Гипогаммаглобулинемия / иммунодефицит, частые инфекции**
- **Лимфоаденопатия**
- **Увеличение селезенки и печени**
- **Симптомы опухолевой интоксикации (повышение температуры)**

Дифференциальный диагноз ХЛЛ (1)

Инфекции

- туберкулез
- Вирусные (инфекционный мононуклеоз, EBV, CMV, бруцеллез)
- Гиперактивная малярия со спленоомегалией

Воспалительные и системные заболевания соединительной ткани

- СКВ

Дифференциальный диагноз ХЛЛ (2)

Опухолевые заболевания В-клеточные

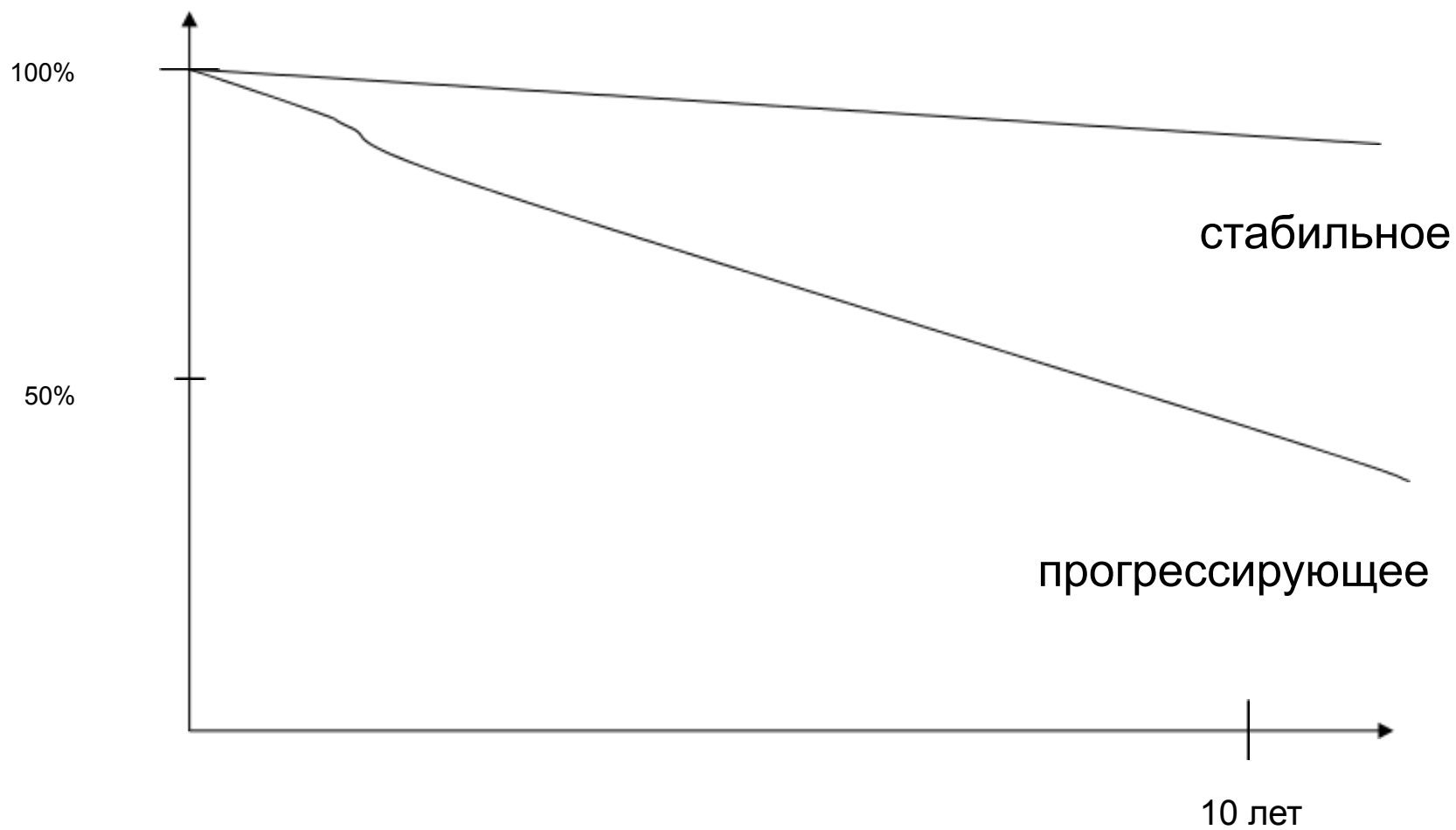
- Пролимфоцитарный лейкоз
- Лейкемическая фаза неходжкинских лимфом
 - лимфома из клеток мантийной зоны
 - фолликулярная мелкоклеточная лимфома с расщепленными лимфоцитами
 - крупноклеточная лимфома
 - лимфома селезенки
 - лимфома из клеток маргинальной зоны
- Волосатоклеточный лейкоз

Дифференциальный диагноз ХЛЛ (3)

Опухолевые заболевания Т-клеточные

- Пролимфоцитарный лейкоз
- Лейкемическая фаза неходжкинских лимфом
 - Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых
 - синдром Сезари
 - периферическая Т-клеточная лимфома
 - крупноклеточная лимфома
- Лейкоз/лимфома из крупногранулярных лимфоцитов

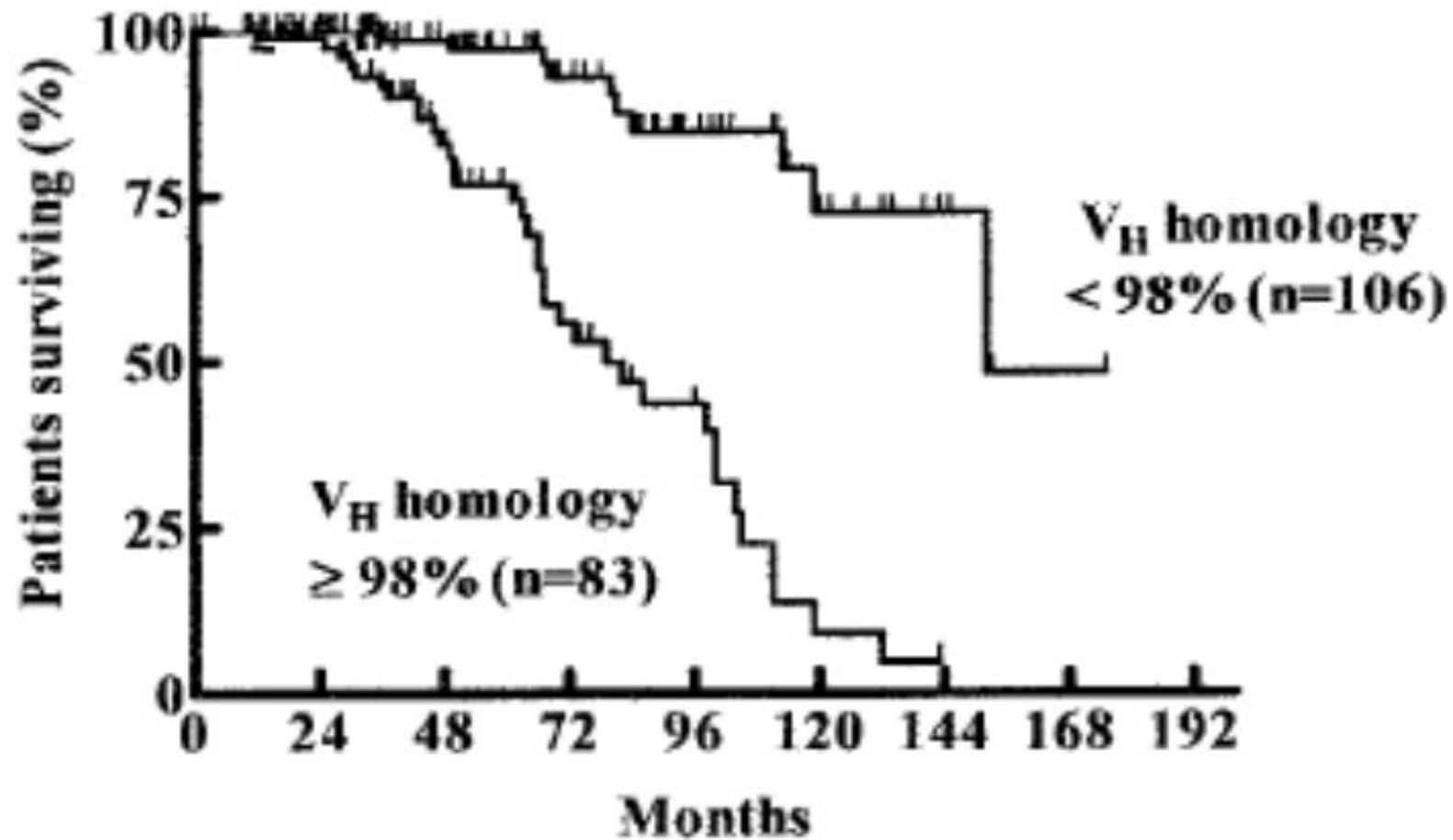
Выживаемость больных ХЛЛ А стадии в зависимости от стабильного и прогрессирующего течения



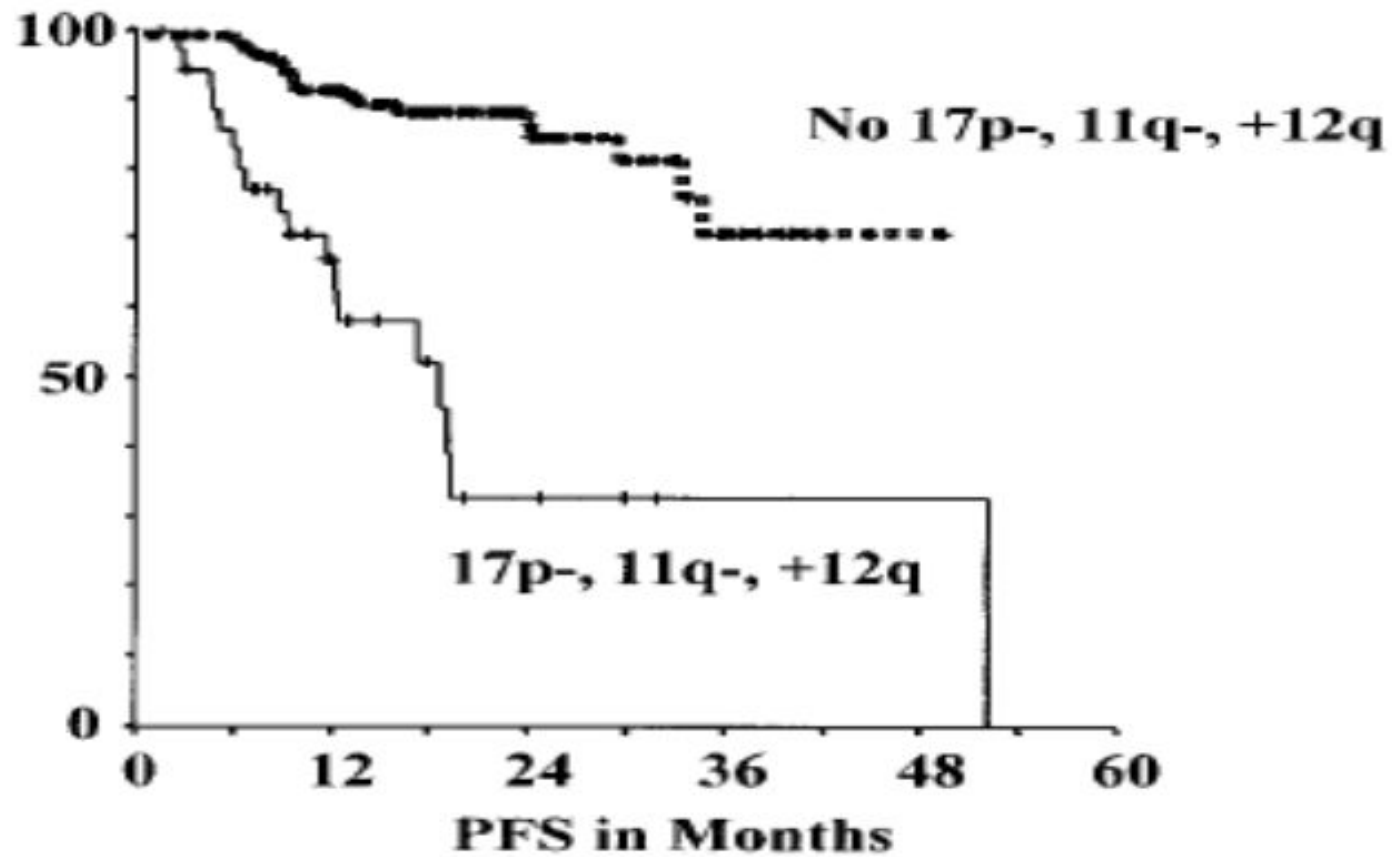
Определение группы риска пациентов

Высокий риск	Низкий риск
Время удвоения лимфоцитов менее 6 месяцев	Время удвоения лимфоцитов более 6 месяцев
Стадия на момент диагноза III – IV / C (Rai / Binnet)	I – II / A
Возраст менее 65 лет	Возраст более 65 лет
ZAP-70 \geq 20%	ZAP-70 $<$ 20%
Соматическая мутация (-)	Соматическая мутация (+)
17p делеция (p53 мутация), 11 q делеция, 12q трисомия	13q делеция
CD38 (+)	CD38 (-)

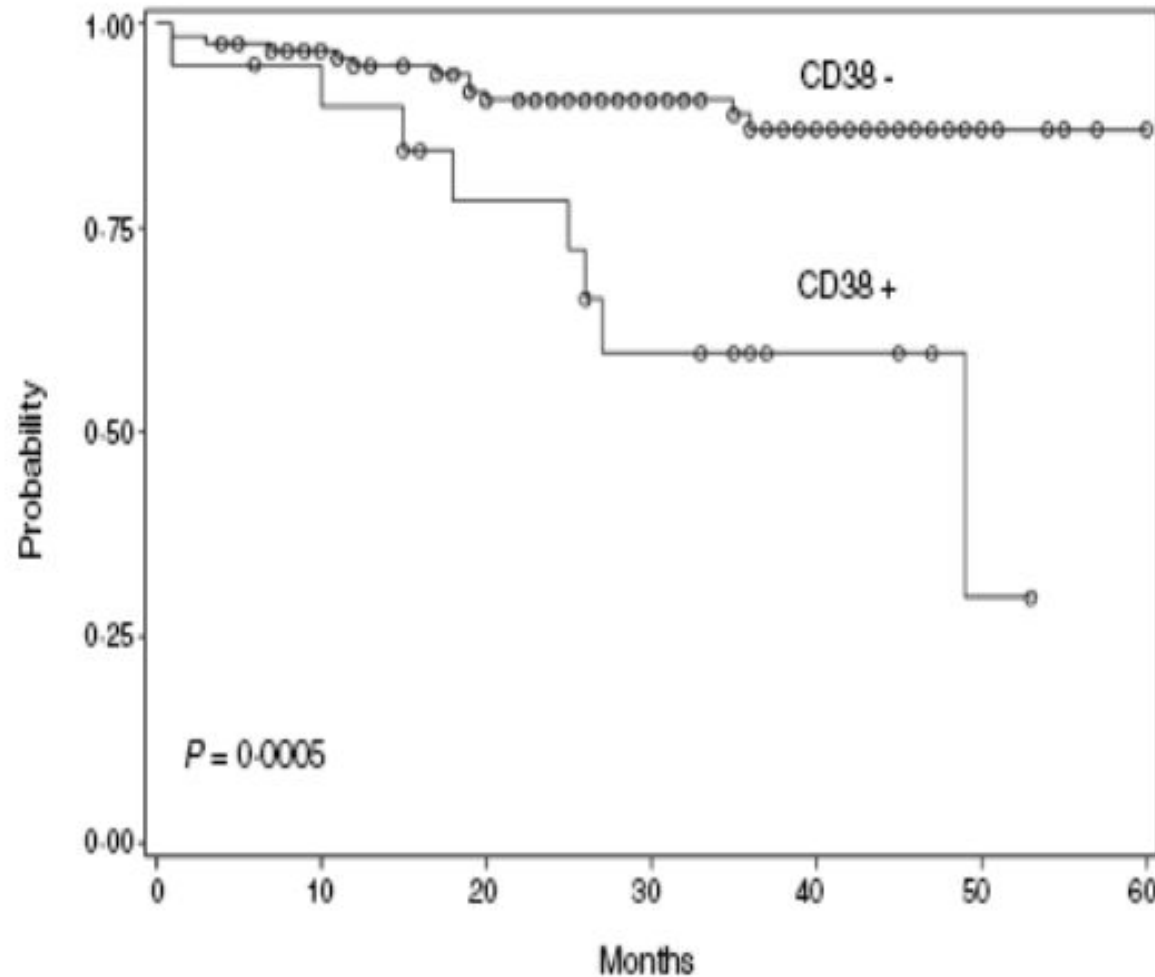
Общая выживаемость больных ХЛЛ стадии А по Vinet в зависимости от наличия соматической мутации генов, ответственных за синтез вариабельного участка тяжелой цепи иммуноглобулина



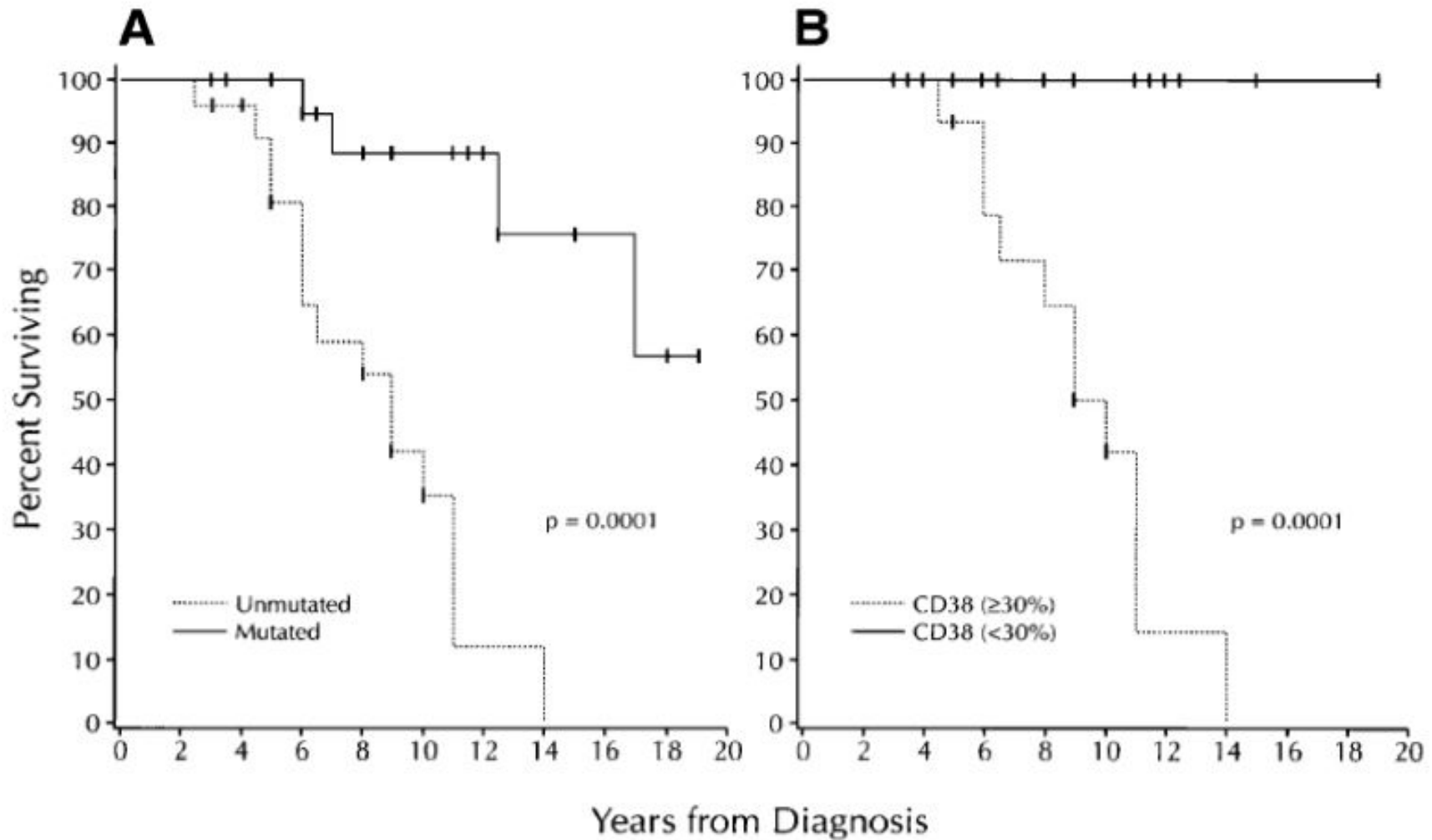
Выживаемость больных ХЛЛ без прогрессии в зависимости от хромосомных нарушений



Выживаемость без лечения больных ХЛЛ Rai 0 стадии в зависимости от CD38+ экспрессии



Выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от IgVH мутации и CD38 экспрессии



Прогностическое значение соматической мутации и CD38+ при ХЛЛ

mut JgVh(-) CD38+ выживаемость 8 лет

mut JgVh(+) CD38- выживаемость 25 лет



Другие сочетания 15 лет



Основные показания для начала терапии больных ХЛЛ

- Перспектива выполнения ТСК (молодой возраст)
- Прогрессирующая анемия и тромбоцитопения
- Появление симптомов опухолевой интоксикации
- Нарастающая лимфаденопатия, симптомы сдавления
- Нарастающая гепатоспленомегалия

Факторы, влияющие на выбор терапии больных ХЛЛ

- Возраст ≤ 60 лет, соматический статус?, сопутствующие заболевания?
- Группа высокого риска
(17p13 делеция или p53 мутация;
11q22-q23 делеции и отсутствие мутации IgVH;
отсутствие мутации IgVH \pm 12q трисомия
 \pm ZAP70 \pm CD38+)

Методы лечения ХЛЛ

- Хлорбутин ± преднизолон
- СНОР, САР
- Флударабин (кладрибин, пентостатин)
- Флударабин+циклофосфамид
- Флударабин+ритуксимаб
- флударабин+циклофосфамид+
ритуксимаб
- Флударабин + циклофосфамид + митоксантрон

Критерии полной ремиссии ХЛЛ

- Отсутствие лимфаденопатии, спленомегалии, гепатомегалии по данным КТ
- Отсутствие В симптомов
- Нормальные показатели периферической крови (нейтрофилы $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин > 110 г/л)
- Нормальные показатели миелограммы (нормоклеточность костного мозга, количество лимфоцитов $< 30\%$)
- Отсутствие нодулярных скоплений лимфоцитов в костном мозге по данным трепанобиопсии

Роль трансплантации стволовых клеток в лечении ХЛЛ

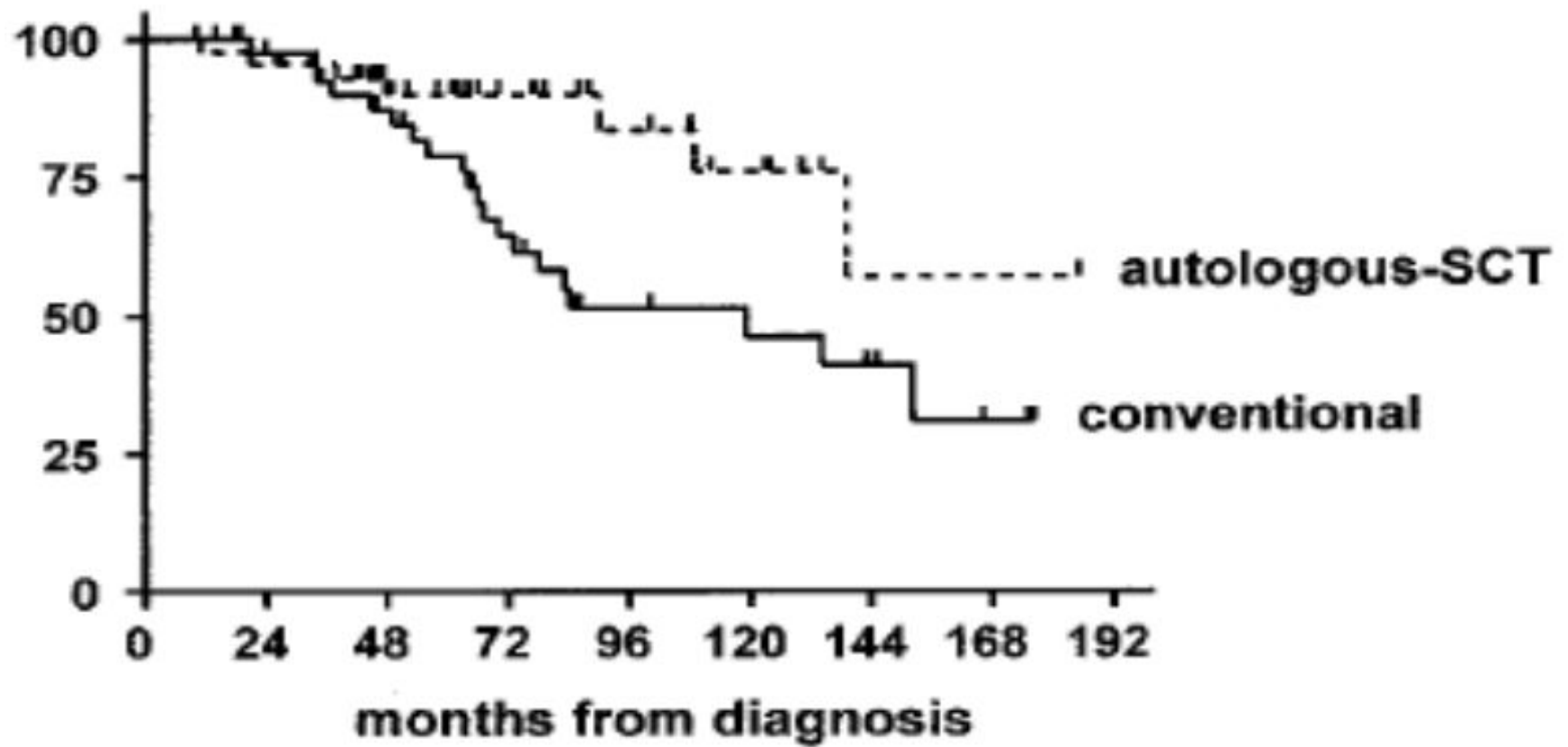


Table 9. Selected clinical trial results with fludarabine in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients.

Ref	Regimen	Phase	No. Pts	CR	ORR	Mean PFS (mo)	Mean OS (mo)
27	Flu versus	III	52	23	71	NR	NR
	CAP		48	17	60	7	54
28	Flu versus	III	170	20	63	20	66
	CLB versus		181	4	37	14	56
	Flu + CLB		123	20	61	Not Rep	55
29	Flu versus	III	341	40	71	32	69
	CHOP versus		357	30	72	30	67
	CAP		237	15	58	28	70
37	Flu + Cy	II	17	51	92	Not Rep	Not Rep
38	Flu + Cy	II	34	35	88	NR	NR
39	Flu + Cy	II	36	42	64	Not Rep	Not Rep
40	Flu + Cy	II	59	47	78	Not Rep	Not Rep
51	Flu + Ritux versus	II	51	47	90	NR	NR
	Flu then Ritux		53	28	77	NR	NR
52	Flu + Cy + Ritux	II	60	66	95	NR	NR

Тактика лечения больных ХЛЛ на постремиссионном этапе

- После достижения ПР в группе низкого риска наблюдение
- В группе высокого риска оценка молекулярной ремиссии. При отсутствии молекулярной ремиссии консолидация с помощью иммунотерапии, трансплантации стволовых клеток или прием леналидомида

Потенциальные мишени для патогенетического лечения ХЛЛ (N.E.Kay e.a.,2002)

I. Neutralizing Target	Clinically Available Antibody	Small Molecule
IL-8	Yes (human)	No
IL-6	Yes (preclinical)	Yes
TNF- α	Yes (humanized, neutralizing receptor)	Yes
IFN- γ	Yes (humanized)	Yes
SDF	Yes (preclinical)	No
VEGF	Yes (humanized)	Yes
bFGF	No	Yes
CD59 or CD55	No	No
IL-4	Yes	No (preclinical)
ZAP-70	N/A	No (preclinical)
AKT	N/A	Yes (preclinical)
PI3 kinase	N/A	No (preclinical)
DNA methyl-transferase	N/A	Yes
Histone deacetylase	N/A	Yes
Phosphodiesterase	N/A	Yes
II. Cell Surface Targets		
CD20	Yes (chimeric)	N/A
CD52	Yes (humanized)	N/A
HLA-DR	Yes (humanized)	N/A
CD22	Yes (humanized)	N/A
CD23	Yes (chimeric)	N/A
CD47	No	N/A

Волосатоклеточный лейкоз –
лимфопролиферативное заболевание,
характеризующееся появлением в крови
или костном мозге $\geq 10\%$ характерных
патологических моноклеарных клеток с
отростками цитоплазмы и развитием
одно-, двух- или трехростковой цитопении

Имунофенотип В-клеточных лимфоцитов	CD5	CD10	CD20	CD23	CD25	CD43	CD45RO	CD45RA
ХЛЛ	-/+	+	-/+	+	+/-	-/+	-	-/+
Макроглобулинемия Вальденстрема	++	-/+	+	-	-/+	+	-	-/+
Пролимфоцитарная лимфома	++	-/+	+	-/+	-	+	-	-
Волосатоклеточный лейкоз	+++	-	+	-	+	+	+	+
Лимфома селезенки	++	-/+	+	+/-	-/+	+	-/+	+/-
В-клеточная лимфома маргинальной зоны	++	-	+/-	+/-	-	+	-	+/-
Лимфома из клеток мантийной зоны	++	+	+/-	-	-	+/-	-	-
Фолликулярная лимфома	++	-/+	+/-	-/+	-	+	-	-

Лабораторные признаки при волосатоклеточном лейкозе

- Количество “волосатых” клеток в крови или костном мозге $\geq 10\%$
- Лейкопения
- Гранулоцитопения
- Моноцитопения
- Тромбоцитопения
- Анемия
- Снижение клеточности и фиброз костного мозга
- Цитохимия: высокая кислая фосфатаза, резистентная к ингибции тартратом натрия

Клинические проявления при волосатоклеточном лейкозе

- Симптомы анемии
- Частые тяжелые инфекции
- Геморрагический синдром
- Выраженная спленомегалия
- Умеренная гепатомегалия,

Лечение волосатоклеточного лейкоза

- Аналоги пуриновых нуклеозидов (пентостатин, кладрибин) - 87-100% полных ремиссий, 5 летняя безрецидивная выживаемость – 75%
- α-интерферон - 10-65% полных ремиссий. Общая 5 летняя выживаемость – 89%
- Спленэктомия
- Кортикостероиды
- Химиотерапия

Профилактика и лечение инфекционных

Лимфомы

Неходжкинские лимфомы 70-88%

Ходжкинские лимфомы 12-30%

В мире – 4,5 млн. больных

Ежегодно погибает 300000 человек

Рост заболеваемости 3-7% в год

В России ежегодно заболевает 25000 человек.

Неходжкинские лимфомы

Клинические проявления обусловлены:

1. Наличием опухолевого очага

- увеличение лимфоузлов

- поражение различных органов (кожи, легких, желудка, кишечника, печени, головного и спинного мозга ...)

2. Симптомами опухолевой интоксикации

Наружные лимфоузлы при неходжкинских лимфомах

- Эластической, затем плотной
консистенции
- Без местных признаков воспаления
- Не спаяны с окружающими тканями
- Склонны к образованию конгломератов
- Часто локализованы в одной области

Локализация первичных проявлений при неходжкинских лимфомах

- **Периферические лимфоузлы**
- **Органы брюшной полости
(диспептические проявления
аппендицит
симптомы кишечной непроходимости)**
- **Переднее средостение, внутригрудные
лимфоузлы
(кашель
симптомы сдавления дыхательных путей и верхней
полой вены
поражение плевры и перикарда)**
- **Поражение глотки и миндалин**

Симптомы опухолевой интоксикации

- Необъяснимая потливость
- Повышение температуры тела
- Похудание ($\geq 10\%$)
- Вялость, утомляемость, снижение аппетита

Диагностический алгоритм при неходжкинских лимфомах

- **Врачебный осмотр и сбор анамнеза**
- **Клинический анализ крови, биохимический анализ крови**
- **Биопсия лимфоузла или пораженного органа с последующим морфологическим, иммунологическим, цитогенетическим исследованием**
- **Лучевая диагностика (рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Ультразвуковое исследование имеет вспомогательное значение**

Определение стадий заболевания по Энн Эрбор

Стадия I

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

Стадия II

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

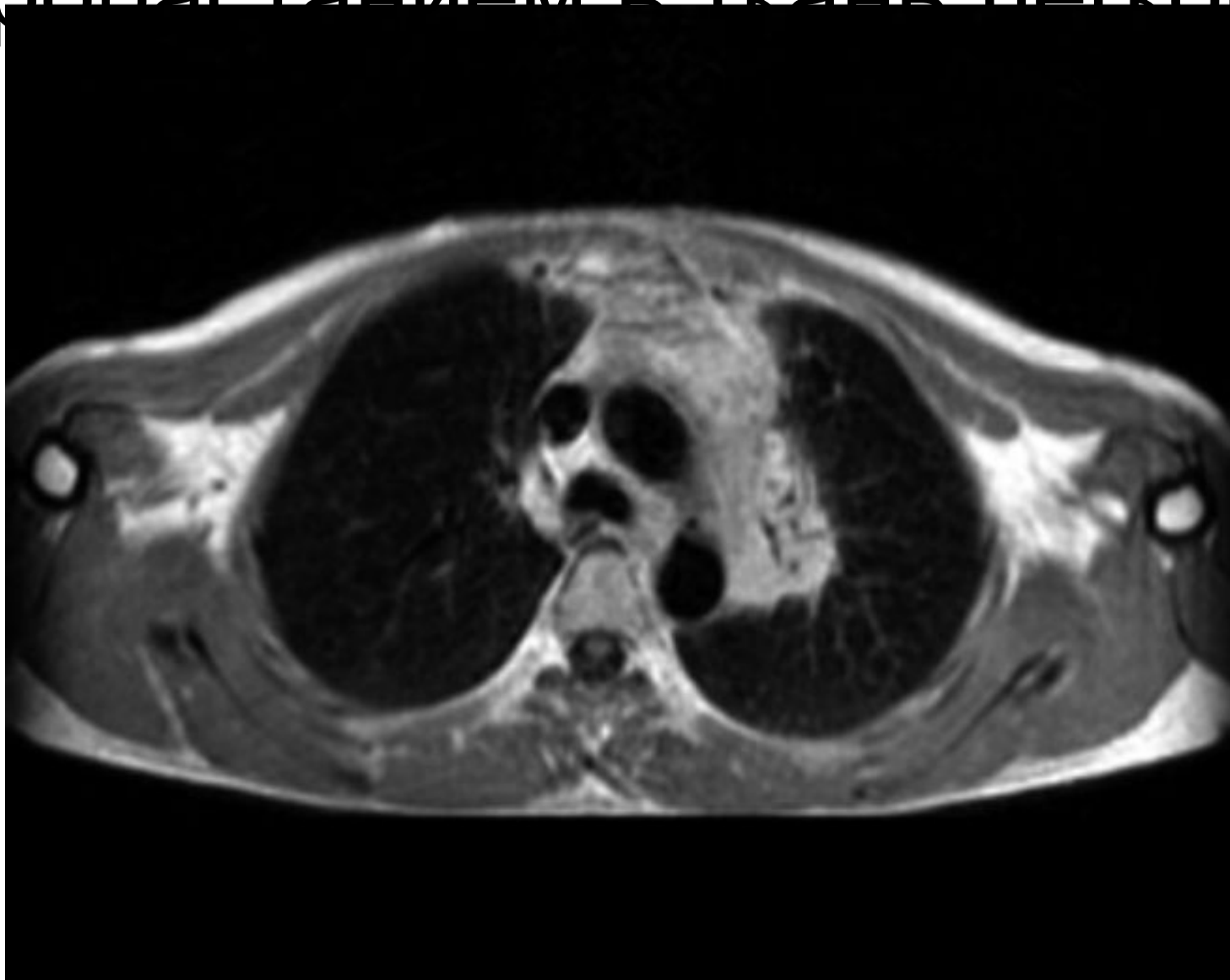
Стадия III

Поражение регионарных лимфатических узлов или внелимфатическая локализация процесса по обе стороны диафрагмы.

Стадия IV

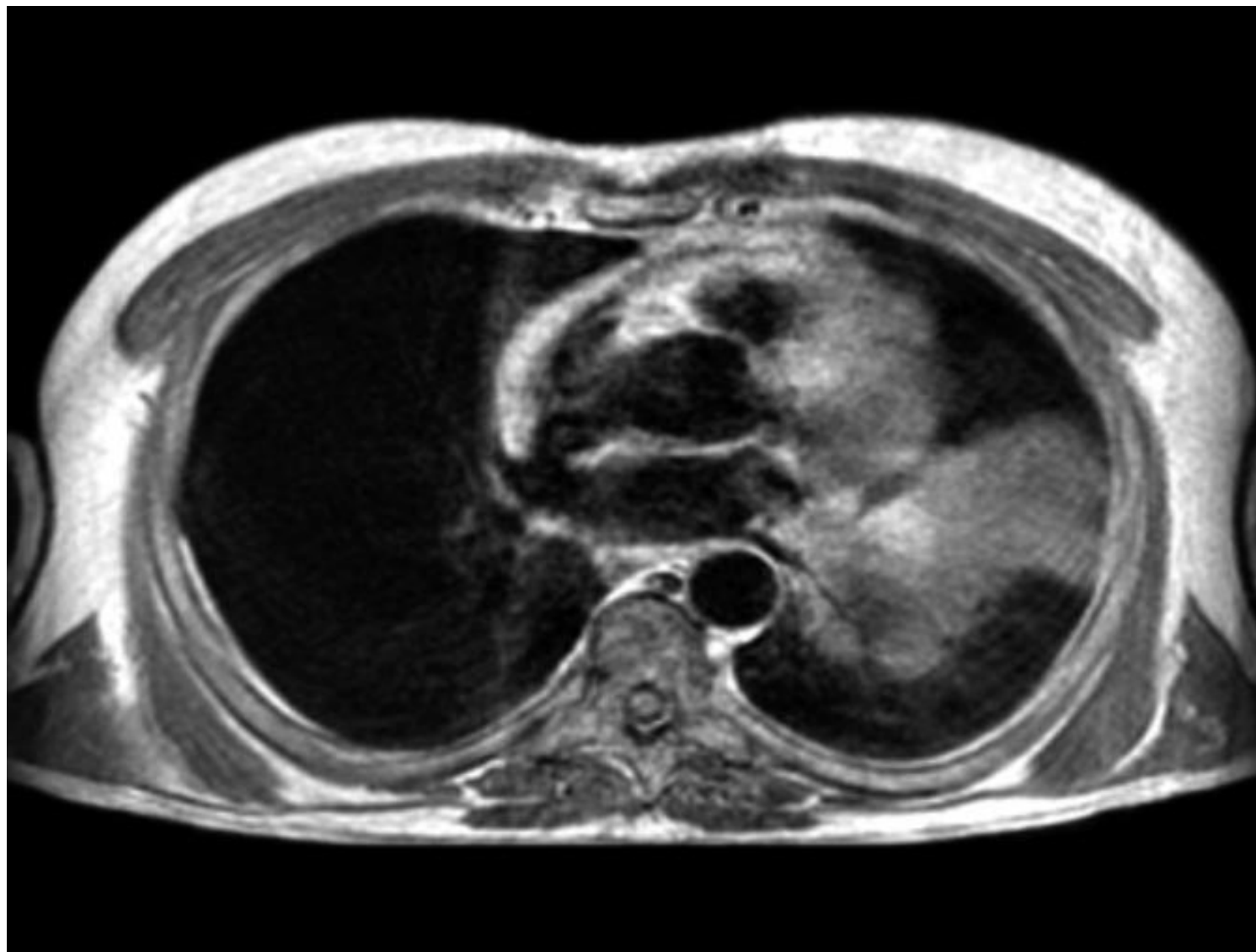
Диссеминированное поражение одного или более органов, расположенных за пределами лимфатического региона, с наличием или отсутствием поражения лимфатического

МРТ. Лимфома средостения с пролиферацией в ткань легкого

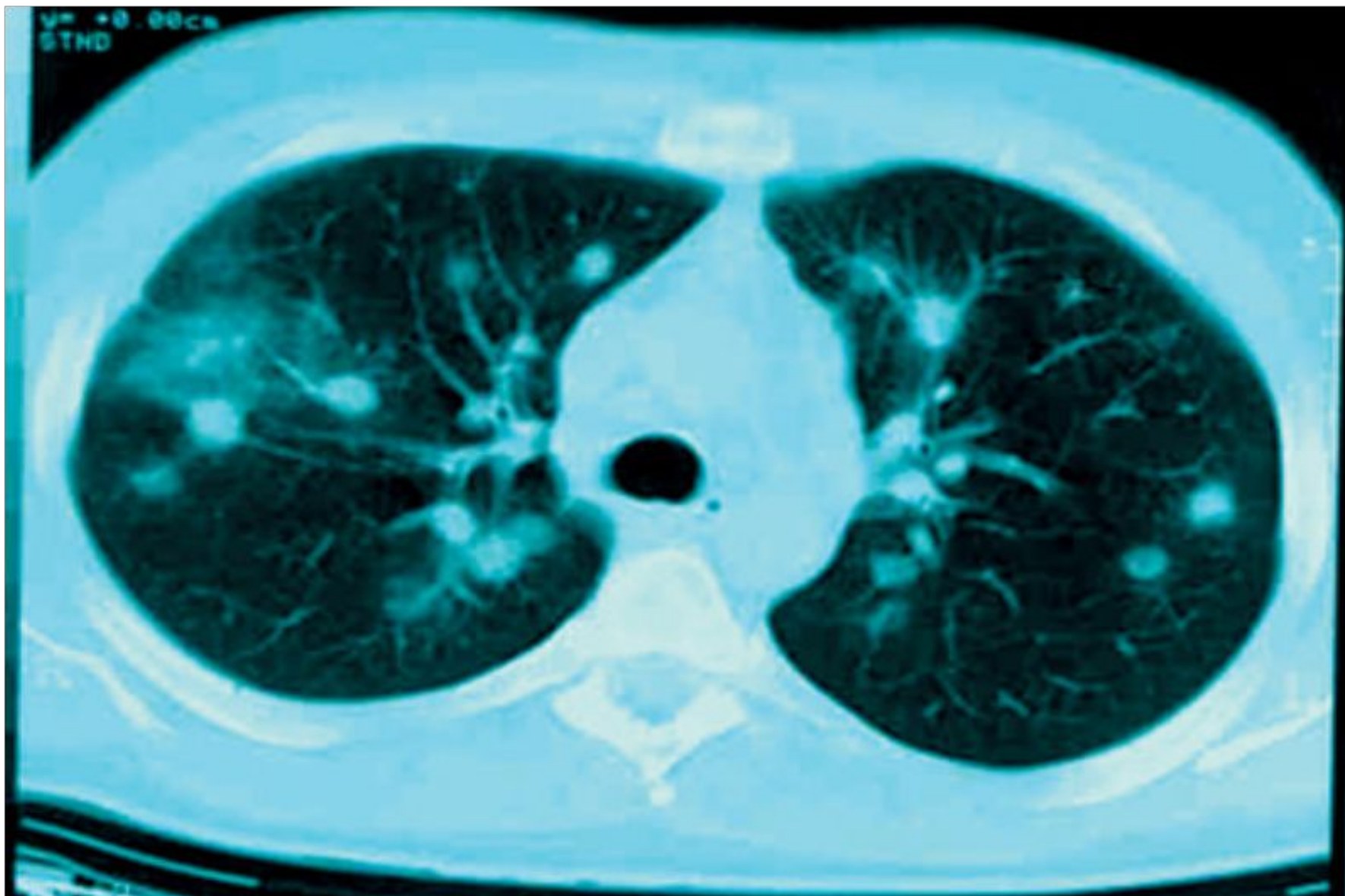


Магнитно-резонансная томография

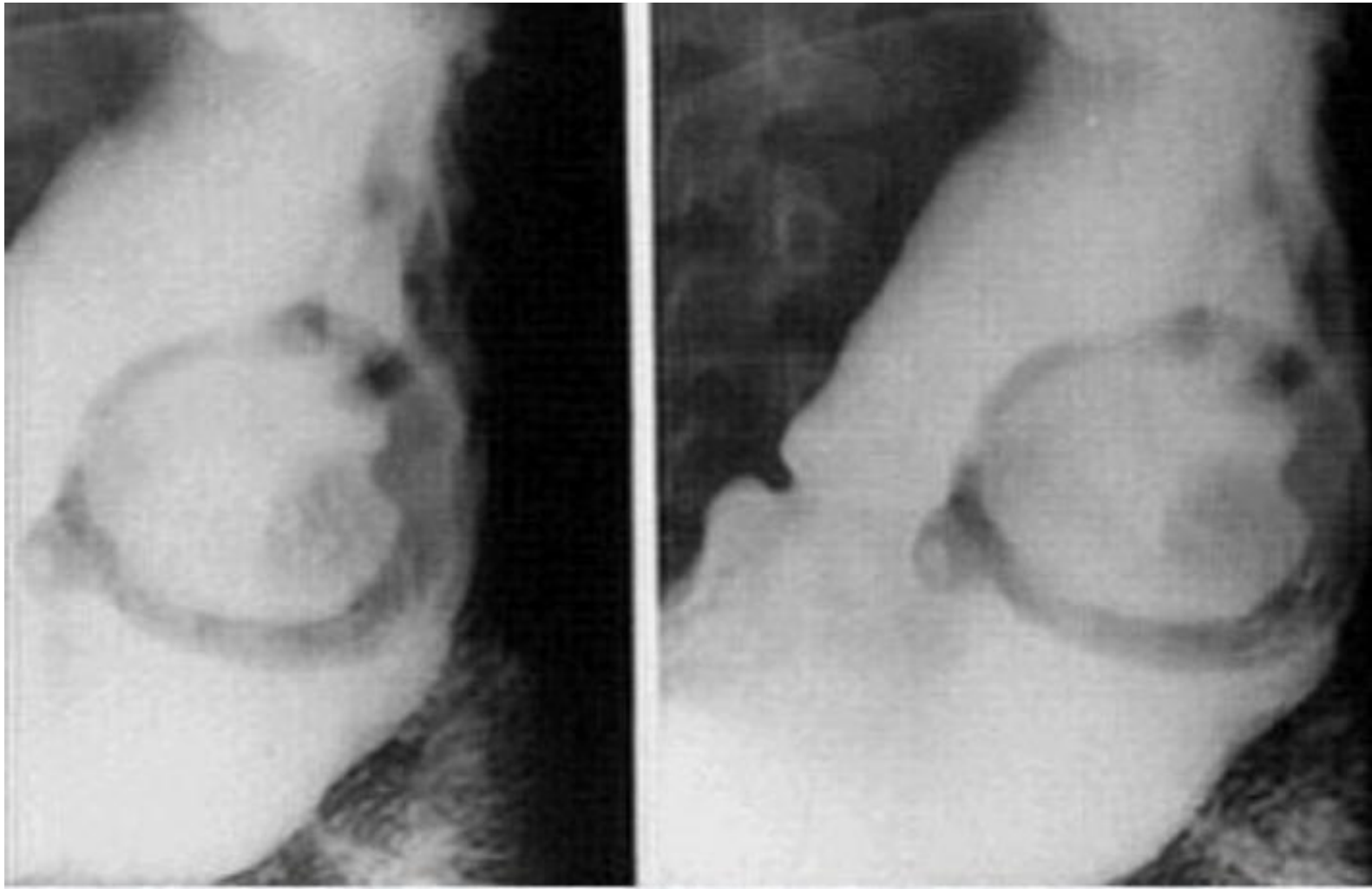
Лимфома легкого



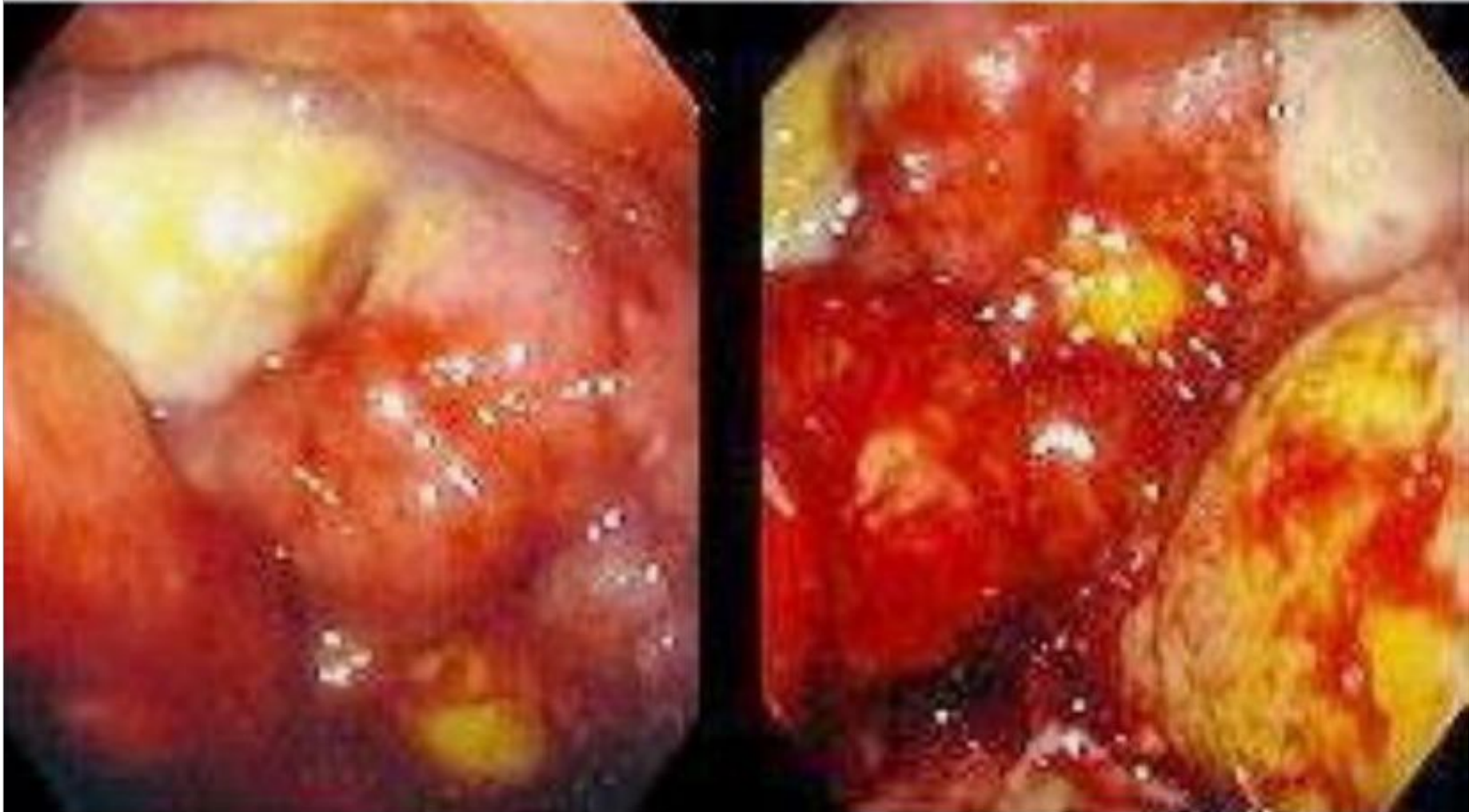
Компьютерная томография. Множественное очаговое поражение легких лимфома



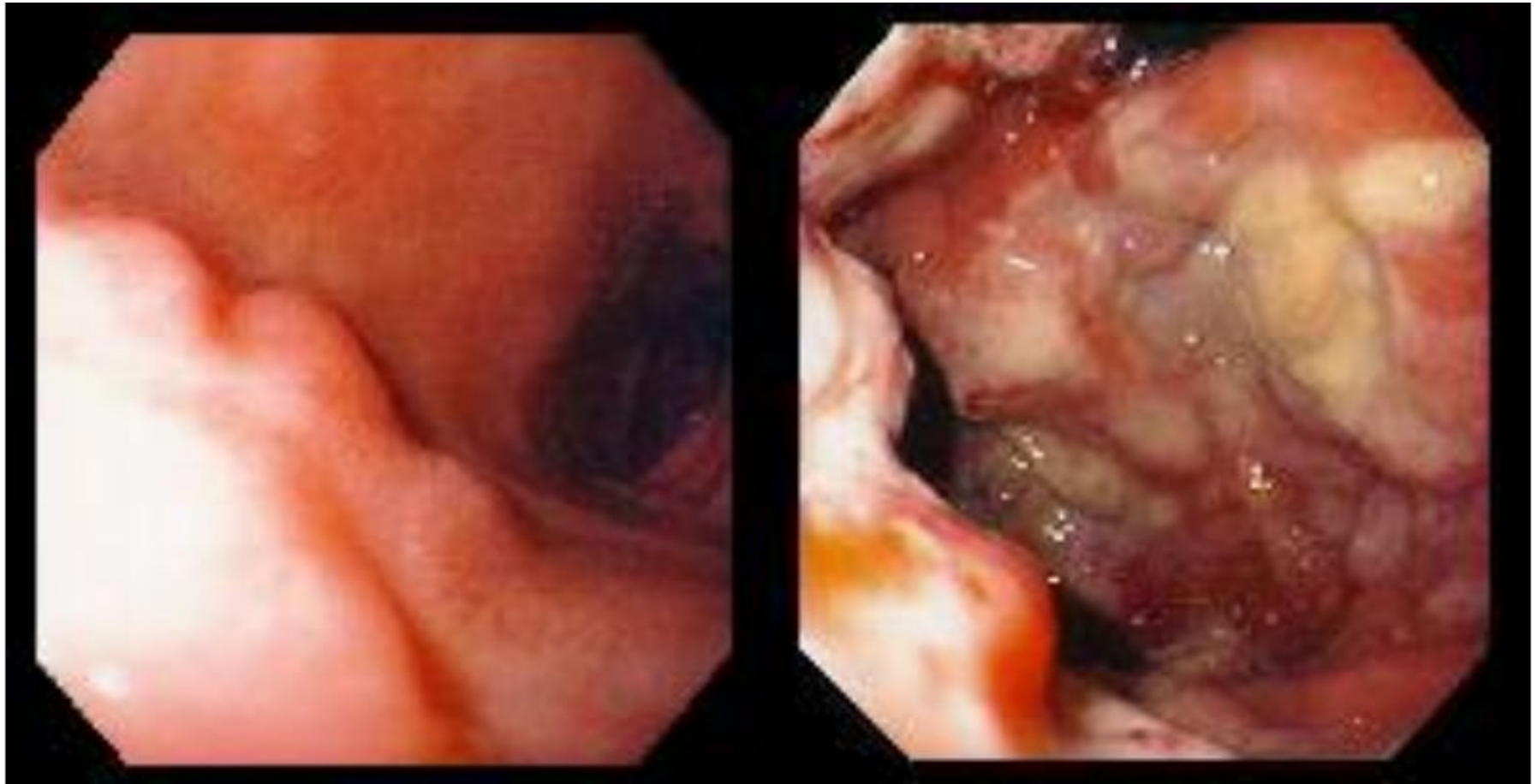
Лимфома желудка



**Лимфома желудка эндоскопически представляется как
распространенная крупнобугристая опухоль с
признаками инфильтрации, изъязвлениями,
фибринозными наложениями**



Обширная опухоль желудка, оказавшаяся лимфомой



Неходжкинская лимфома



T-клеточная лимфома кожи



T-клеточная лимфома кожи



Неходжкинские лимфомы низкой степени злокачественности

В-клеточные

- Фолликулярная НХЛ (I-II степени)
- Диффузная лимфоцитарная НХЛ
- Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома)
- Селезеночная лимфома маргинальной зоны
- Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны с моноцитоподобными клетками

Неходжкинские лимфомы высокой степени злокачественности

В-клеточные

- Диффузная крупноклеточная НХЛ
- НХЛ Беркитта и беркитоподобные

Т-клеточные

- Лимфобластная лимфома/лейкемия
- Периферические Т-клеточные НХЛ

Лечение НХЛ

Основа лечения НХЛ – химиотерапия и лучевая терапия
(при некоторых формах I-II стадиях)

- COP, COAP ± ритуксимаб
- CHOP 14, 21 ± ритуксимаб
- FMD, FM ± ритуксимаб
- BACOP
- MOPP
- CAP, PACE
- EPOCH ± ритуксимаб

Грибовидный микоз является самой частой злокачественной лимфомой кожи.

Начальная стадия характеризуется появлением медленно прогрессирующих "экзематоидных" пятен.

При переходе в так называемую бляшечную стадию элементы уплотняются и становятся ощутимыми для пальпации.

При прогрессировании заболевания развивается опухолевая стадия, манифестирующая светло-красными или коричневато-красными узлами с склонностью к изъязвлению. Процесс не обязательно последовательно проходит все три стадии, возможен непоследовательный переход и



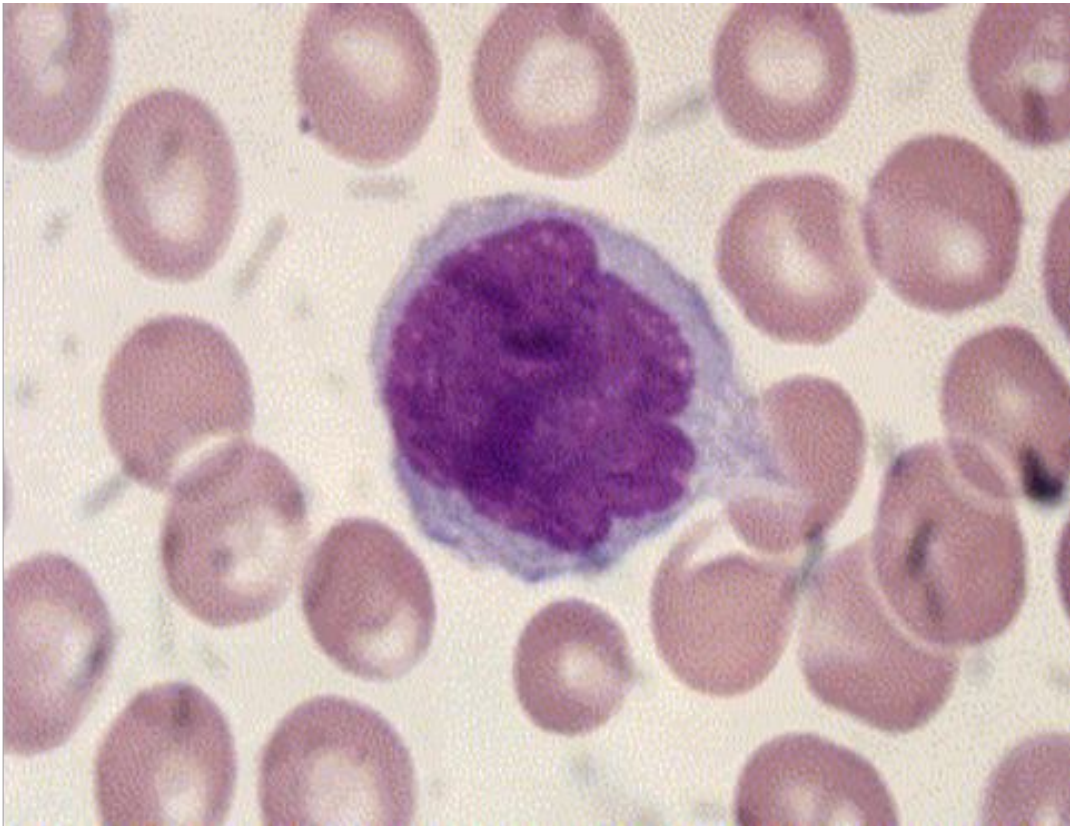
Обширное изъязвление на коже живота у больного с опухолевой стадией грибовидного микоза

Синдром Сезари - сочетание эритродермии, сопровождающейся зудом, генерализованной лимфаденопатии, а также наличие атипичных лимфоцитов (клетки Сезари) при лейкоцитозе в периферической крови.

Заболевание рассматривается как лейкемический вариант грибовидного микоза.

Лейкоцитоз обычно составляет от 10.000 до 50.000 . Типичным проявлением являются рефрактерный к терапии ладонно-подошвенный кератоз, а также диффузная алопеция. Прогноз более плохой, чем при

Атипичный лимфоцит (клетка Сезари)



В-клеточные лимфомы кожи

В отличие от Т-клеточных лимфом, В-клеточные лимфомы, составляющие примерно 25 % от всех кожных лимфом, характеризуются относительно однотипным клиническим течением. Клинически чаще всего проявляются быстро растущей одиночной опухолью. Внекожные проявления в основном отсутствуют, поэтому смертность невысока.

Лечение лимфом кожи

Стадии Ia-IIa

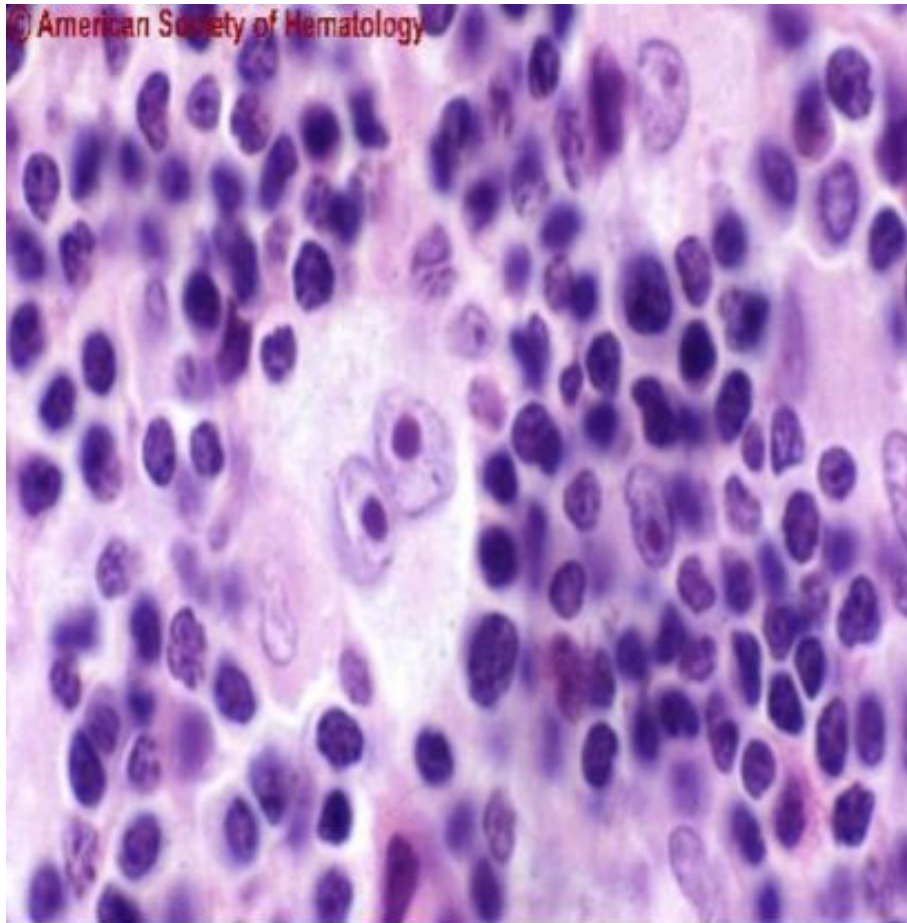
- PUVA –терапия ± α-интерферон
- Местная рентгенотерапия (лучевая) или химиотерапия (кармустин)
- Ретиноиды (ацитретин)
- Монотерапия метотрексатом

Стадии IIb-IVb

- PUVA –терапия + α-интерферон
- α-интерферон + ацитретин + лучевая терапия

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина, ходжскинская лимфома) - первичное опухолевое заболевание лимфоидной ткани. Возникает локально в одном из органов лимфоидной системы, в дальнейшем происходит диссеминация процесса в другие лимфатические узлы и внутренние органы. Характеризуется наличием в пораженных лимфоузлах клеток Березовского – Штенберга (Рида-Штенберга), клеток, экспрессирующих CD30+, CD15+, и не экспрессирующих иммуноглобулины

Клетки Штенберга-Рида CD15+



- **Морфологические варианты**

лимфогранулематоза
Лимфогранулематоз, нодулярный тип
лимфоидного преобладания

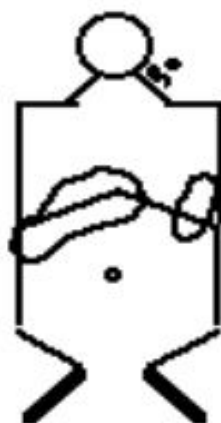
- **Классическая лимфома Ходжкина,**
нодулярный склероз (I и II тип)

- **Классическая лимфома Ходжкина,**
смешанно-клеточный вариант

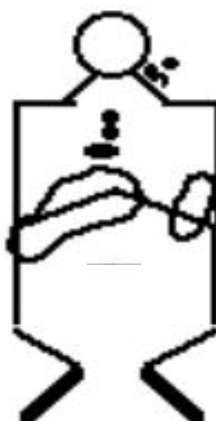
- **Классическая лимфома Ходжкина с**
большим количеством лимфоцитов

Лимфогранулематоз

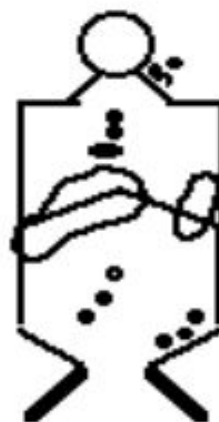
Стадии



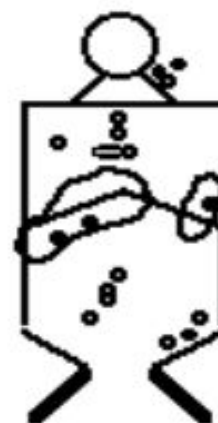
I



II



III



IV

Гистологические варианты

- Лимфоидное преобладание
- Нодулярный склероз
- Смешанный клеточный вариант
- Лимфоидное истощение

А - без признаков биологической активности

Б - с признаками биологической активности



Лечение лимфогранулематоза

- **Химиотерапия/Лучевая терапия 36-40 Гр (I – IIa стадии)**
- **Химиотерапия (IIa –IVb стадии)**
- **Химиотерапия + лучевая терапия(20-40 Гр)**
- **Трансплантация стволовых клеток**

Схемы химиотерапии лимфогранулематоза

- ABVD
- BEACOPP
- MOPP
- COPP
- Dexa-BEAM

Эффективность лечения лимфогранулематоза III-IVст (V. Diehl et al, 2003)

Regimen	RT	CR	EFS/FFP/FFTF			Survival		Ref.
	%	%	%	y		%	y	
ABVD	0	82	61	5	FFP	73	5	25
MOPP/ABVD	0	83	65	5	FFP	75	5	26
MOPP/ABV	0	83	64	8	FFP	79	5	27
ABVD	0	71	63	5	FFS	82	5	28
MOPP/ABV	ns	73	66	5	FFS	81	5	28
ChIVPP/EVA	58	65	82	5	FFP	95	5	29
COPP/ABVD	64	85	69	5	FFTF	83	5	30
BEACOPP baseline	71	88	76	5	FFTF	88	5	30
MOPP/ABV	67	95	82	5	EFS	84	5	31
Stanford V	86	99	89	5	FFP	93	5	18
BEACOPP escalated	71	96	87	5	FFTF	91	5	28
BEACOPP-14	60	94	90	3	FFTF	97	3	31
4 ABVD + BEAM	ns	90	75	4	FFP	88	4	32
MEC	44	92	87	3	FFS	96	3	26

Множественная миелома

Множественная миелома – лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин.

Плазмоклеточная опухоль, характеризующаяся деструктивным поражением скелета, развитием почечной недостаточности, анемии и гиперкальциемии.

По классификации REAL, миелома относится к лимфоидным опухолям низкой степени злокачественности.

Множественная миелома составляет 1% онкологических заболеваний и 10 % гемобластозов.

Средний возраст больных - 69 лет.

Диагностические критерии множественной миеломы (требуется наличие всех трех)

- 1. Моноклональные плазматические клетки в костном мозге $>10\%$ или наличие доказанной при биопсии плазмацитомы**
- 2. Присутствие моноклонального белка в сыворотке и/или моче (если моноклональный белок не выявляется (несекретирующая миелома), требуется более 30% плазматических клеток и/или плазмоцитома)**
- 3. Связанные с миеломой органые дисфункции (CRAB):**
 - Гиперкальциемия $>10,5$ мг/л или верхняя граница нормы**
 - Почечная недостаточность с креатинином > 2 мг/дл**
 - Анемия с гемоглобином менее 100 г/л или на 20 г /л ниже нормы**

Иммунофенотип миеломных клеток

При множественной миеломе в костном мозге можно выделить два варианта фенотипа миеломных клеток:

- первый – с иммунофенотипом CD138+++ , CD38+++ , CD19- , слабой экспрессией CD40+ и высокой экспрессией CD56+++ ,
- второй – с тем же фенотипом по CD138, CD38, CD19 и CD40, но слабой экспрессией CD56+.
- Экстрamedуллярные миеломные клетки имеют несколько иной фенотип: CD138+++ , CD38+++ , CD19- , CD28+ со слабой экспрессией CD56.

Клинические проявления миеломы

Поражение костей	<ul style="list-style-type: none">● Солитарные или множественные остеолитические повреждения● Диффузный остеопороз (остеопения)● Костные переломы
Эффекты, ассоциированные с остеолизисом	<ul style="list-style-type: none">● Гиперкальциемия у 20-40%● Уменьшение роста (вертебральный (утомляемость, жажда, тошнота, запоры, коллапс) повреждение почек, полиурия, сонливость, судороги, кома)
Внескелетная миелома	<ul style="list-style-type: none">● Гиперкальцийурия● Вовлечение мягких тканей преимущественно в области головы/шеи, печени, почек и пр.

<p>Периферическая кровь</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, ускорение СОЭ ● Нарушение свертывания крови ● Плазмоклеточный лейкоз (плазмобласты)
<p>Изменения белков плазмы</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Гиперпротеинемия (гипервязкость, В-лимфоциты (предшественники нарушения микроциркуляции, миеломных) клеток) ● Моноклональные иммуноглобулины ● Гиперволемия ● Гипонатриемия

● Повышенный β_2 -микроглобулин

<p>Нарушения со стороны почек</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Протеинурия, цилиндры без эритроцитов и лейкоцитов ● Канальцевая дисфункция с ацидозом
<p>Иммуно-супрессия</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Почечная недостаточность ● Бактериальные инфекции (пневмококк) ● Амилоидоз ● Вирусные инфекции (в т.ч. Herpes zoster)
<p>Нарушения со стороны нервной системы</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Компрессия спинного мозга (радикулярный синдром, парезы и параличи) ● Менингит
<p>Общие симптомы</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Общественная слабость, недомогание, похудание, рассеянность

Лабораторные исследования при миеломе

- Полный клинический анализ крови, СОЭ
- Биохимическое исследование сыворотки крови с оценкой: общего белка и белковых фракций (электрофорез) , мочевины, креатинина, мочевой кислоты, кальция
- Суточная потеря белка с мочой, электрофорез белков мочи

- **Электрофорез –иммунофиксация
(сыворотки или концентрированной мочи)**
- **Количественная оценка уровня
иммуноглобулинов сыворотки крови**
- **Рентгенологическое исследование костей,
КТ, МРТ, ПЭКТ, сцинтиграфия костей
скелета, денситометрия**
- **Аспирационная биопсия костного мозга,
трепанобиопсия**
- **СРБ, в₂-микροглобулин, ЛДГ, ИЛ-6**

● **И**

Множественная миелома (IgG, IgA, IgD, IgE и свободные легкие цепи Каппа или Ламбда).

- 1. Симптоматическая миелома.**
- 2. Вялотекущая миелома.**
- 3. Плазмноклеточный лейкоз.**
- 4. Несекретирующая миелома.**
- 5. Остеосклеротическая миелома.**

Б) Плазмацитома.

- 1. Солитарная плазмацитома костей.**
- 2. Экстрamedуллярная плазмацитома.**

Иммунохимические варианты множественной миеломы

Вариант	Частота, %
G-миелома	55-65
A-миелома	20-25
D-миелома	2-5
E-миелома	Точно не установлена
Болезнь легких цепей (миелома Бенс-Джонса)	12-20
Диклоновые миеломы	1-4
M-миелома	0,5

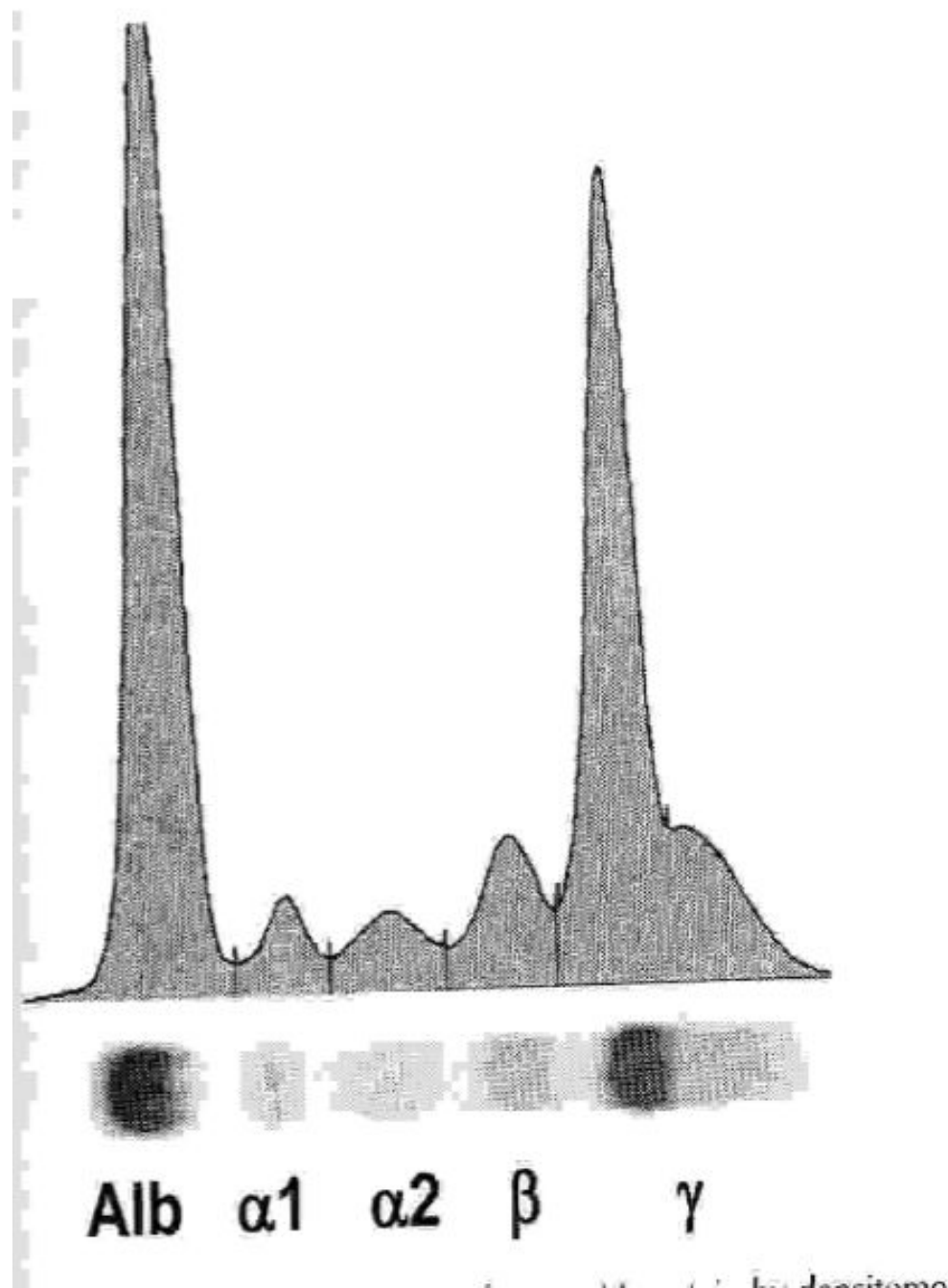
Стадии множественной миеломы по Durie/Salmon.

Стадия	Критерии
1 А,В	Уровень Hb >100 г/л; Нормальный уровень кальция сыворотки; На РГ нормальная костная структура или одиночный очаг поражения; Низкий уровень М-протеина: IgG<50 г/л, IgA<30 г/л; Белок Бенс-Джонса при электрофорезе мочи <4г/сутки
2 А,В	< 5 остеолитических очагов, легкий остеопороз Показатели выше, чем в 1 стадии, но ни один из них не достигает значений, характерных для 3 стадии
3 А,В (креатинин > 2 мг/дл; Экстрamedул. очаги)	Уровень Hb<85 г/л; Уровень кальция сыворотки превышает нормальные значения; Множественные поражения костей (≥ 3 литических очагов); Высокий уровень М-протеина: IgG>70 г/л; IgA>50 г/л; Белок Бенс-Джонса при электрофорезе мочи >12 г в сутки >20 остеолитических очагов, выраженный остеопороз

Прогностические факторы при множественной миеломе

- **Возраст**
- **Соматический статус**
- **В2-микροглобулин**
- **Альбумин сыворотки**
- **Креатинин сыворотки**
- **Лактатдегидрогеназа**
- **СРБ**
- **Уровень гемоглобина в крови**
- **Количество тромбоцитов**

**Моноклональный
образец М-
протеина
сыворотки при
денситометрии
после
электрофореза на
агарозном геле.
Пик в гамма-
фракции.**



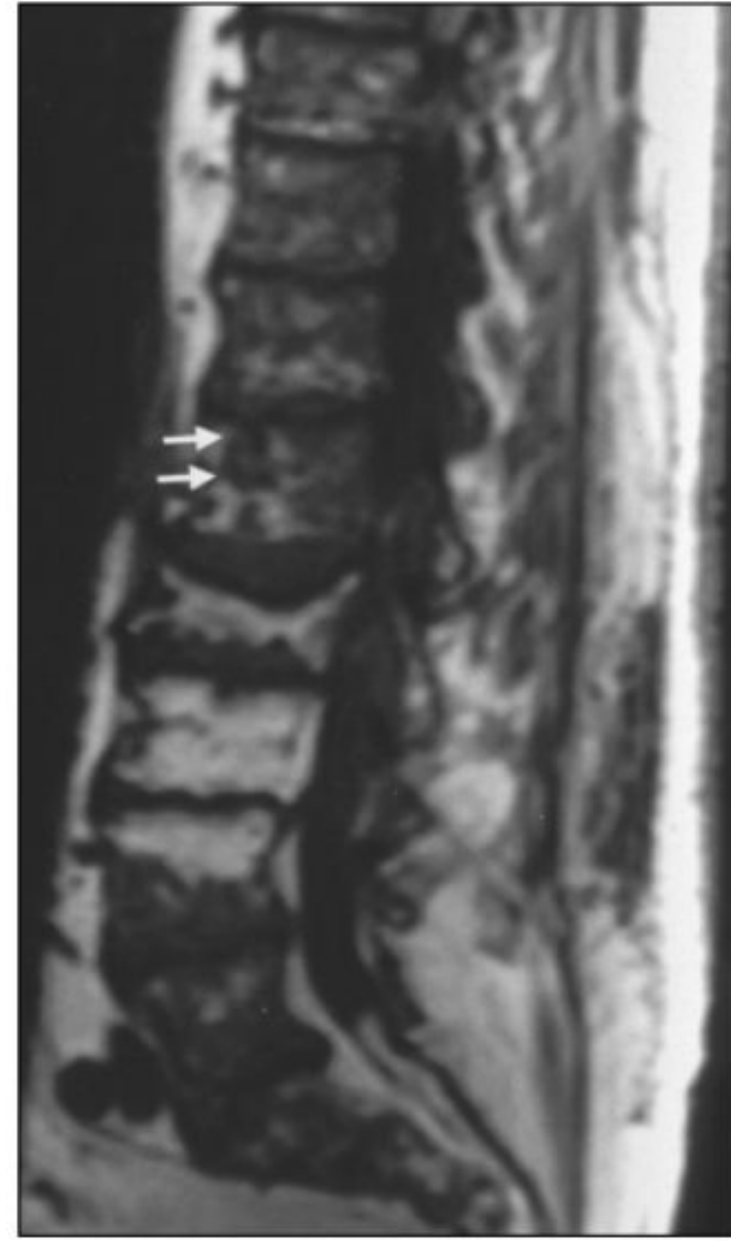
А- рентгенограмма, В- мультidetекторная КТ (МПКТ) С- магнитнорезонансная томография (МРТ)



A



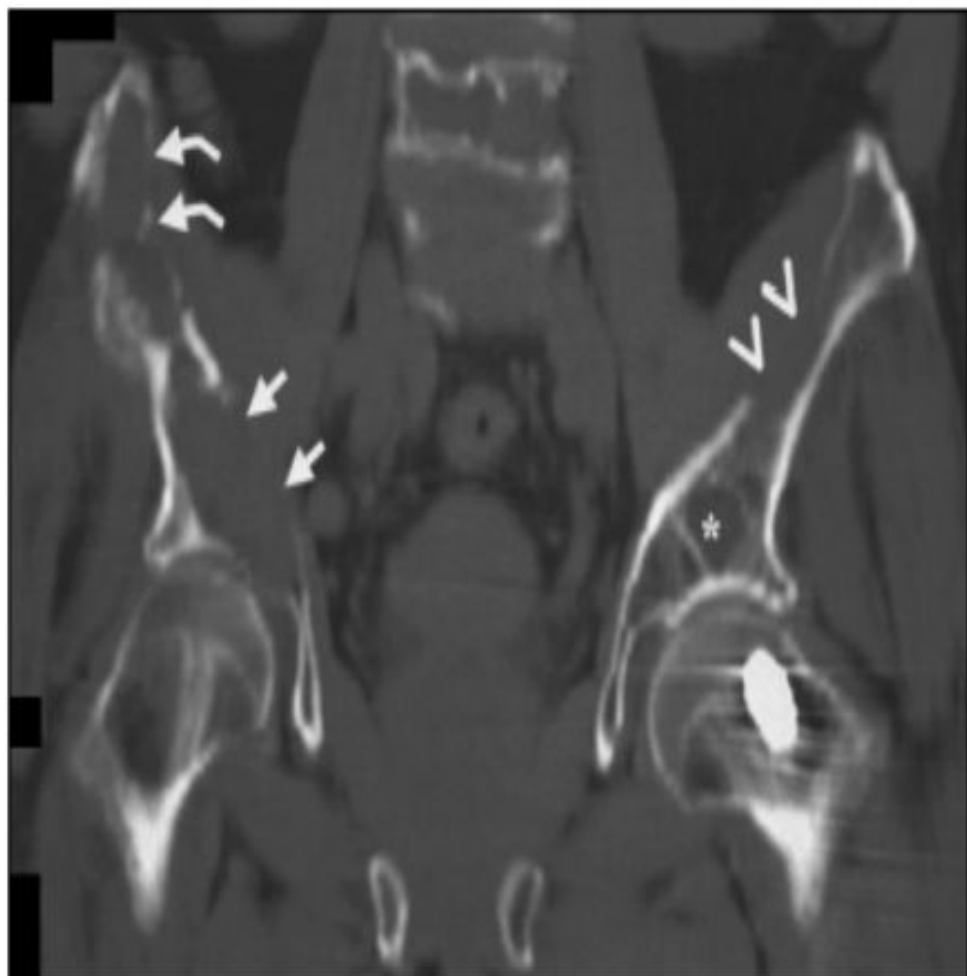
B



C



A



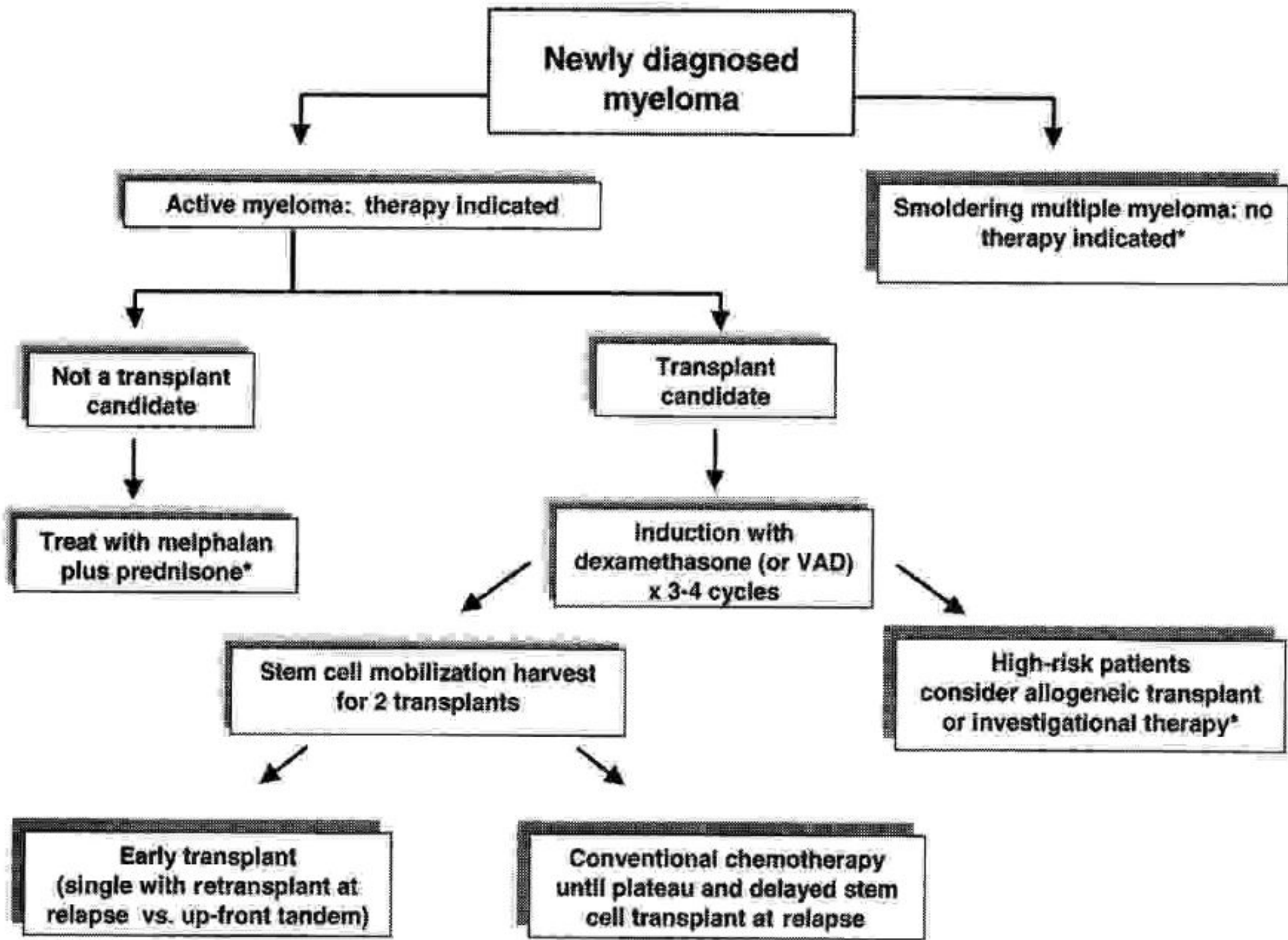
B



Плазматические клетки в костном мозге больного множественной миеломой

© American Society of Hematology





<p><u>Кортикостероиды</u></p> <p>● <u>Пульс</u> <u>дексаметазона</u></p> <p>● VAD</p>	<p>Повторяется каждые 3-4 нед Декса 40 мг ро день 1-4, 9-12, 17-20 Каждые 4 недели</p> <p>Винкрестин, доксорубицин, дексаметазон</p>	<p>45</p> <p>55-65</p>	<p>23-35</p> <p>25-50</p>
<p><u>Талидомид и его аналоги</u></p> <p>● Талидомид</p> <p>● Талидомид и дексаметазон</p> <p>● МПТ</p> <p>● СТП</p>	<p>Повторяются каждые 4 недели 200-400 мг ро день 1-28 Каждые 4 недели</p> <p>Талидомид 200 мг ро 1-28, декса 40 мг ро день 1-4, 9-12, 17-20 каждые 4 нед</p> <p>М 4 мг/м² ро день 1-7, П 40 мг/м² ро день 1-7, Т 100 мг ро день 1-28 Каждые 3 недели</p> <p>20-30 мг ро день 1-21 каждые 28</p>	<p>35</p> <p>65-70</p> <p>80</p> <p>-</p> <p>-</p>	<p>25-45</p> <p>50</p> <p>-</p> <p>75</p> <p>25</p>

Bortezomid (PS-341, Велкейд)	1,3 мг/м² в день по дни 1,4,8,11 каждые 21 день	-	25
Триоксид мышьяка (Трисенокс)			

Экспериментальные агенты:

- **Ингибитор фернистилтрансферазы (FTIs), которая индуцирует апоптоз миеломных клеток и предотвращает их рост в ответ на ИЛ-6**
- **HDAC – ингибиторы диацетилазы гистонов – ингибируют апоптоз**
- **Ингибиторы протеинов теплового шока (Hsp) – проапоптатическое действие**

Лечение осложнений миеломы

Осложнение	Терапевтические подходы
Поражение костей	<ul style="list-style-type: none">● Бифосфонаты (бонефос, аредиа, зомета)● поощрение двигательной активности для предотвращения остеопении и тромбоза глубоких вен● Контроль за болью вплоть до наркотических анальгетиков, отказ от НПВП● Облучение для лечения поражения костей, с рефрактерным болевым синдромом и компрессией корешков

● Вертебропластика и кифопластика при

<p>Анемия</p>	<ul style="list-style-type: none"> • при симптомах анемии эритропоэтин во время химиотерапии
<p>Инфекции</p>	<ul style="list-style-type: none"> • При необходимости - гемотрансфузии • Назначение антибиотиков широкого спектра действия при терапии кортикостероидами • Внутривенный иммуноглобулин для рецидивирующих серьезных инфекций , ассоциированных с гипогаммаглобулинемией • Рассмотрение профилактики <i>Pneumocystis carinii</i>,
<p>Гипер-кальциемия</p>	<p>когда проводится пролонгированная терапия ГКС,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Внутривенно жидкость и кортикостероиды • Отмена триметоприма-сульфаметоксазола при назначении талидомида • Бифосфонаты, когда гиперкальциемия тяжелая

или не отвечает на гидратацию и кортикостероиды

<p>Почечная недостаточность</p>	<ul style="list-style-type: none">● Коррекция обратимых причин, таких как дегидратация, гиперкальциемия, гиперурикемии● Химиотерапия для быстрого контроля за заболеванием● Щелочной диурез при ОПН, обусловленной мочекислрой нефропатией, избегать
<p>Синдром гипервязкости</p>	<ul style="list-style-type: none">● ощелачивания при у пациентов с плазмаферез гиперкальциемией● плазмообмен при острой почечной недостаточности

Макроглобулинемия Вальденстрема.

Характеризуется наличием моноклонального иммуноглобулина М (PIgM), высокой вязкостью сыворотки крови и геморрагическим синдромом без тромбоцитопении. МВ хронический лейкоз В-клеточной природы, морфологически представленный лимфоцитами, плазмочитами и всеми переходными формами клеток и характеризующийся продукцией PIgM.

В отличие от ММ часто встречается фиброз стромы костного мозга, нередко значительно выраженный.

Имунофенотип – экспрессируют PIgM как на своей поверхности sIgM, так и внутри цитоплазмы cIgM, а также CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10 и др.

В отличии от нормальных пентамерных молекул секретируются моно-, ди-, тетрамеры IgM в разных соотношениях

Из кариологических изменений наиболее часто встречаются изменения хромосом 10,11,12,20, более редка – t (8;14), t (14;18)

Клиническая манифестация макроглобулинемии Вальденстрема

Симптомы	Признаки
<ul style="list-style-type: none">• Слабость, усталость• Симптомы гипервязкости• Ночная потливость• Потеря веса	<ul style="list-style-type: none">• Гепатомегалия - 20%• Спленомегалия -15%• Лимфаденопатия -15%• Пурпура• Уртикарные поражения

- Периферическая

Признаки синдрома гипервязкости

- Кровотечение из носа и десен, реже – желудочно-кишечные и послеоперационные)
- Пурпура
- Нарушения зрения (размытые границы или потеря зрения)
- Ретинопатия:
 - ретинальные кровоизлияния или экссудация
 - Сосудистая дилатация и сегментация
 - Отек соска зрительного нерва
 - Тромбоз вены сетчатки
 - Отек соска зрительного нерва
- Головная боль, головокружение
- Потеря слуха
- Атаксия, парестезии

Лечение макроглобулинемии

Вальденстрема

- **Плазмаферез** – с возмещением альбумином и растворами , особенно для пожилых пациентов
- **Алкилирующие агенты:** хлорбутин (0,3 мг/кг дн 7 дней каждые 6 нед), мелфалан, циклофосфан в сочетании или без ГКС (40мг/м²), протокол M2, CHOP
- **ИФ-а** – 1-3 МУ 3 раза в нед.
- **Аналоги нуклеозидов:** флюдарабин (25 мг/м² в/в дни 1-4 каждые 4 нед), кладрибин (2-хлородещксияденозин) 0,12 мг/кг дн 2х часовой в/в инфузией дни1-5
- **Высокодозная химиотерапия с поддержанием ПСКК**
- **Спленэктомия**