

ЧАСТНЫЙ РАЗДЕЛ

В-КЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

ХРОНИЧЕСКИЙ В-КЛЕТОЧНЫЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Хронический В-клеточный лимфолейкоз (В-ХЛЛ) – опухоль, характеризующаяся клональной пролиферацией и накоплением опухолевых CD5, CD23-позитивных В-клеток в костном мозге, периферической крови, лимфатических узлах и селезенке. Лимфоцитарная В-клеточная лимфома является тканевым аналогом В-ХЛЛ, первичным при этой опухоли является поражение лимфатических узлов (нередко абдоминальных), а не костного мозга [1].

Заболевание впервые описал R. Virchow в 1845 г. по результатам аутопсий 9 больных.

Клиническая картина

Хронический В-клеточный лимфолейкоз – наиболее частый лейкоз взрослых, составляет около 25% от их общего числа и 7% всех опухолей лимфатической системы. Этнические различия в заболеваемости значительны: В-ХЛЛ крайне редок в Японии, Китае и у представителей тюркских народностей. При хроническом В-клеточном лимфолейкозе отмечаются случаи как доминантного, так и рецессивного наследования. Средний возраст на момент диагностики болезни составляет 65 лет, мужчины болеют вдвое чаще женщин.

Различия в клинической картине, необходимость использовать принципиально разные терапевтические подходы привели к выделению самостоятельных клинко-морфологических форм этой болезни, о которых в свое время писал еще И.А. Кассирский. Выделяют доброкачественную, прогрессирующую, опухолевую, абдоминальную, селезеночную, и костномозговую формы опухоли. Обычно взаимопереходов между формами не бывает. В отдельных случаях доброкачественная форма может эволюционировать в прогрессирующую. Это справедливо и для селезеночной формы после проведения спленэктомии. В 10% случаев форму установить не удается.

Обычно при хроническом лимфолейкозе имеется гуморальный иммунодефицит, часто – глубокий, со снижением нескольких классов иммуноглобулинов. Часты аутоиммунные цитопе-

нии – АИГА и аутоиммунная тромбоцитопения, очень редко аутоиммунный агранулоцитоз. Прогноз таких случаев существенно хуже «классической» селезеночной формы.

В целом, формы заболевания отражают биологические особенности опухоли – «инстинкт дома» опухолевых клеток, способность к метастазированию, временной прогноз.

В классификации ВОЗ 2001 г. все перечисленные формы объединены в одну – хронический В-клеточный лейкоз/лимфоцитарная В-клеточная лимфома. Лимфоцитарной В-клеточной лимфоме, являющейся тканевым аналогом В-ХЛЛ, свойственна быстрая лейкемизация, поэтому истинная частота ее встречаемости неизвестна.

Стадии В-ХЛЛ

Существует 2 системы, оценивающие распространенность заболевания по стадиям: в США – K. Rai, в Европе – J. Binet. Эти системы стадирования болезни опираются на арифметические показатели: объем поражения, уровень гемоглобина, тромбоцитов.

Эти стадии болезни представляют простую клиническую прогностическую систему, очень удобную для массовых исследований, в частности, при клинических испытаниях препаратов. Они не используются в выборе программы лечения конкретного больного [2,3].

Патогенез и иммуноморфология

Цитогенетические нарушения и молекулярно-биологические особенности

При стандартном цитогенетическом исследовании, как минимум в половине случаев, не удается получить митозы, а если они есть, то – у 50% больных выявляется нормальный кариотип. Таким образом только в 20–30% случаев В-ХЛЛ возможно оценить клональные цитогенетические нарушения. В связи с этим необходимо использовать скрининг наиболее частых цитогенетических нарушений методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). При использовании зондов к 12q13, 3q27, 8q24, 13q14, 11q22-q23, 6q21, 6q27, 17p13 и 14q32 более чем

в 80% случаев удается выявить цитогенетические аберрации. К наиболее частым нарушениям относят: делецию del13q14 (ген неизвестен, частота – 51–62% случаев, в 31–44% случаев – это единственное нарушение кариотипа); делецию del11q22-q23 (ген *ATM*, в 11–25% случаев); трисомию 12 хромосомы (10–16% случаев); делецию del17p13 (ген *P53* 3–7% случаев). Никаких цитогенетических нарушений не обнаруживается у 18–22% больных.

Хромосомные нарушения при хроническом В-клеточном лимфолейкозе – мощный прогностический инструмент: большинство случаев, когда делеция del13q14 является единственным нарушением кариотипа, характеризуются длительным спокойным клиническим течением. Наоборот, выявление делеций del11q22-q23 и особенно del17p13 свидетельствует о прогрессирующем течении болезни, быстро возникающей необходимости в лечении, химиорезистентности к большинству цитостатических препаратов и более короткой, по сравнению с пациентами без этих нарушений, продолжительности жизни [4]. В зависимости от продолжительности жизни больных с определенными цитогенетическими нарушениями выделены три цитогенетические группы риска В-ХЛЛ.

До 1990 гг. хронический В-клеточный лимфолейкоз считался опухолью из лимфоцитов антигеннезависимой стадии дифференцировки. Но в конце прошлого десятилетия двумя группами исследователей было продемонстрировано, что в половине случаев клетки В-ХЛЛ характеризуются соматически мутированными генами вариабельного региона иммуноглобулинов (*IgVh*), т.е. у других 50% этих мутаций нет. Для первых характерно длительное спокойное течение болезни, для вторых – прогрессирующее. Различия в продолжительности жизни между этими двумя вариантами значительны [5].

Иммунофенотип клеток опухоли

Клетки В-ХЛЛ характеризуются как CD5-позитивные В-клетки со слабой экспрессией «зрелых» В-клеточных антигенов CD20, CD22, FMC7, легких и тяжелых цепей. Наиболее часто и ярко экспрессируются маркеры В-лимфоцитов CD19 и CD79a. Особенностью опухоли является экспрессия активационного антигена CD23 (низкоаффинный рецептор к *IgE*) и отсутствие маркера клеток фолликулярного центра CD10. Такая комбинация – коэкспрессия CD19/CD5, позитивность по CD23 и негативность по CD10 является уникальной для В-ХЛЛ и может сразу выявляться современными цитофлюориметрическими методами. Велико значение этого исследования

и в диагностике остаточной опухоли костного мозга после проведенного лечения.

Только для клеток В-ХЛЛ характерна реакция розеткообразования с эритроцитами мыши – одного из первых иммунологических тестов. Особое значение при типировании циркулирующих лейкозных клеток имеет маркер CD38. Его экспрессия свойственна случаям, которые характеризуются прогрессирующим клиническим течением. Продолжительность жизни пациентов, у которых хотя бы 15% В-лимфоцитов крови позитивно по CD38, вдвое короче, чем у тех, у кого CD38-позитивных В-клеток нет, или их не более 15% [6].

Таким образом, типичный иммунофенотип клеток В-ХЛЛ: CD79a+, CD19+, CD20+/-, CD22-/+ , FMC7-, *slg* -/+ , CD5+, CD43+, CD23+, CD10-, CD21+, CD35-. Клональность клеток по легкой цепи иммуноглобулинов при проточной цитофлюориметрии нередко определить не удастся. Но указанный иммунофенотип является типичным, и при условии его выявления отсутствие экспрессии поверхностной цепи каппа или лямбда лишь подтверждает иммунологический диагноз В-ХЛЛ.

Из всех ключевых для В-ХЛЛ антигенов (CD5, CD10, CD23) наиболее важен и трудно воспроизводим CD23, позволяющий формально дифференцировать хронический В-клеточный лимфолейкоз и лимфому из клеток мантийной зоны. Необходимо отметить, что в ряде случаев лимфомы из клеток мантийной зоны может выявляться экспрессия CD23 на значимом количестве клеток, а при В-ХЛЛ с делецией 11q23 (ген *ATM* – *ataxia-telangiectasia mutated*) CD23 может отсутствовать. Тем не менее, опытный иммунолог ориентируется не только на наличие или отсутствие формальных маркеров, но и на второстепенные признаки, например, степень зрелости лимфоидных клеток по экспрессии В-клеточных антигенов CD19, CD20, CD22 и FMC7.

Основными дифференциально-диагностическими критериями В-ХЛЛ и лимфомы из клеток мантийной зоны являются определение характерной для последней хромосомной транслокации t(11;14)(q13;q32) и гиперэкспрессии ядерного белка циклина D1 молекулярно-биологическими или иммуногистохимическими методами.

Гистологическая и цитологическая картина

Характерный признак хронического лимфолейкоза – клетки лейколиза (так называемые тени Боткина-Гумпрехта) – полуразрушенные ядра лимфоцитов, которые хорошо видны в мазках крови и костного мозга. Их количество не

является показателем тяжести процесса, поскольку клетки лейколиза представляют собой артефакт, появляющийся в процессе приготовления препарата. При других лейкомизированных лимфатических опухолях такие клетки отсутствуют или число их невелико.

В начале заболевания пролимфоцитов и лимфобластов в лейкоцитарной формуле обычно нет. Различия в цитологических характеристиках опухолевых клеток при различных формах В-ХЛЛ существенны: так, доброкачественной форме свойственны широкоплазменные лимфоциты; костномозговой – лимфоидный микроцитоз; для прогрессирующей характерен умеренный полиморфизм.

Гистологическая картина – диффузный тип роста в лимфатическом узле, выявляются крупные клетки, получившие название параиммунобластов, поскольку им не свойственна базофилия цитоплазмы, но характеристики ядра соответствуют ядрам иммунобластов – округлое большое ядро и центрально расположенное крупное ядрышко. Эти клетки могут образовывать небольшие скопления.

В селезенке опухоль диффузно поражает белую и, в меньшей степени, красную пульпу.

Клинические формы болезни и принципы лечения

Хронический В-клеточный лимфолейкоз считается неизлечимым заболеванием. Терапия доброкачественной формы или «тлеющего» В-ХЛЛ на ранних стадиях заболевания алкилирующими препаратами не приводит к увеличению продолжительности жизни, поэтому исторически сложившимся подходом была выжидательная тактика, а терапию начинали только при появлении симптомов интоксикации и других признаков активности болезни:

1. Наличие симптомов интоксикации:
 - Слабость, разбитость
 - Повышение температуры
 - Потливость в ночное время без признаков инфекции
 - Прогрессирующее похудание
2. Усугубляющаяся анемия и/или тромбоцитопения, обусловленные инфильтрацией костного мозга
3. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону
4. Большие размеры селезенки, явный рост селезенки
5. Массивная лимфаденопатия (размеры конгломератов > 7–10 см)
6. Неуклонный рост лейкоцитоза за пределы $100 \times 10^9/\text{л}$ вне связи с инфекцией;

Выраженная гипогаммаглобулинемия и наличие моноклональной секреции сами по себе не являются показаниями к лечению.

Доброкачественная форма хронического лимфолейкоза

Жалобы на протяжении многих лет болезни обычно отсутствуют. Лимфаденопатии или нет, или отмечается незначительное увеличение 1–2 шейных лимфоузлов эластической консистенции. Изредка умеренно увеличена селезенка. Размеры лимфоузлов и селезенки не меняются годами. В анализах крови – очень медленное, заметное лишь на протяжении 2–3 лет нарастание лимфатического лейкоцитоза, который редко превышает уровень 30 тыс. мкл. Морфология опухолевых клеток в крови и костном мозге аналогична таковой при лимфоцитоме селезенки (рис. 47). В костном мозге очаговый тип роста. (рис. 48–51). Лимфоидные клетки в этих очагах часто крупнее и имеют более светлые ядра,

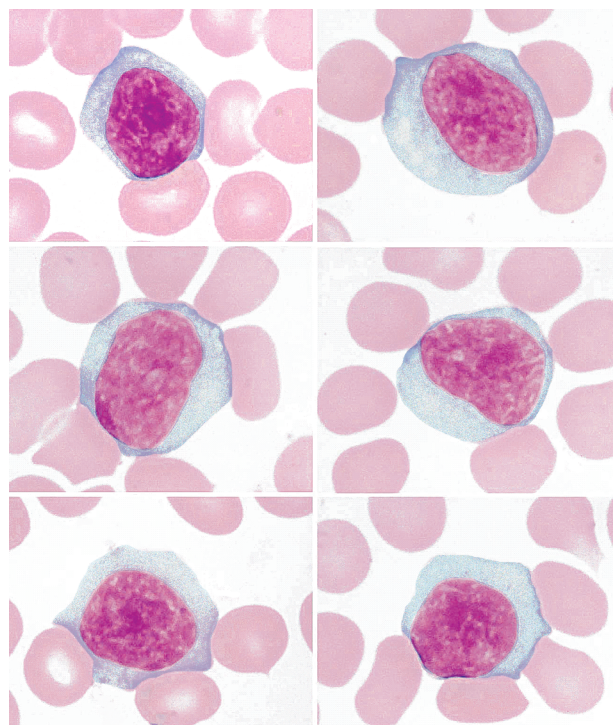


Рис. 47. Доброкачественная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Мазок крови (имм.).

Субстрат опухоли в крови представлен лимфоцитами с широкой светло-голубой цитоплазмой. В ядрах большинства клеток видны просветления. Иногда может быть сгущение окраски к периферии цитоплазмы. Здесь имеет место феномен розеткообразования – прилипание эритроцитов к цитоплазматической мембране лимфоцитов.

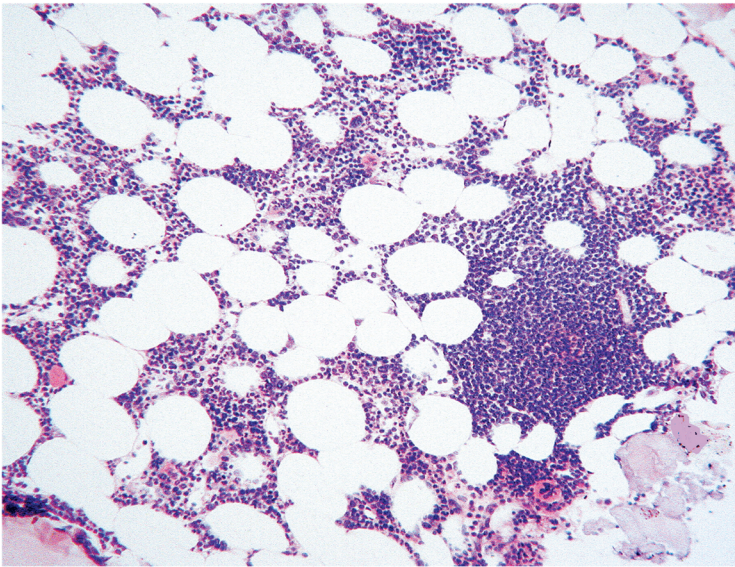


Рис. 48. Доброкачественная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез костного мозга (мал. ув.).

Видно крупное скопление лимфоидных клеток. В остальных участках – картина нормального полиморфноклеточного костного мозга.

Рис. 49. Доброкачественная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (б. ув).

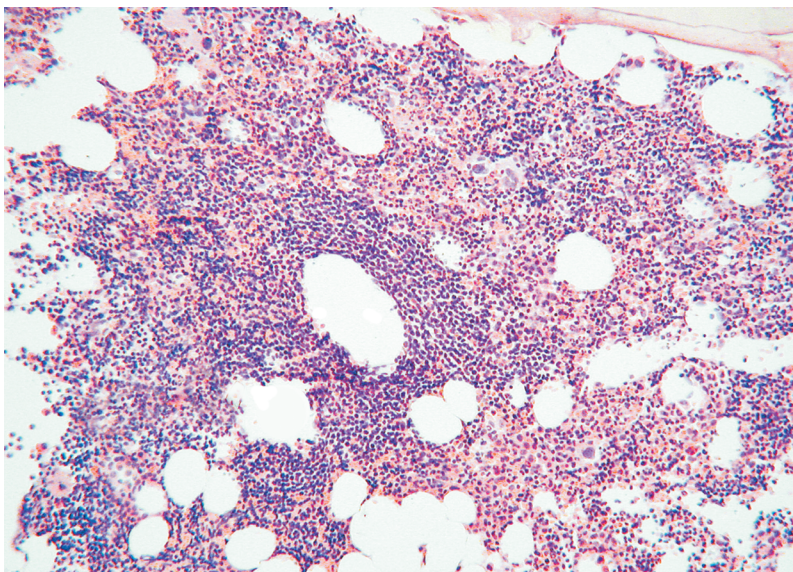
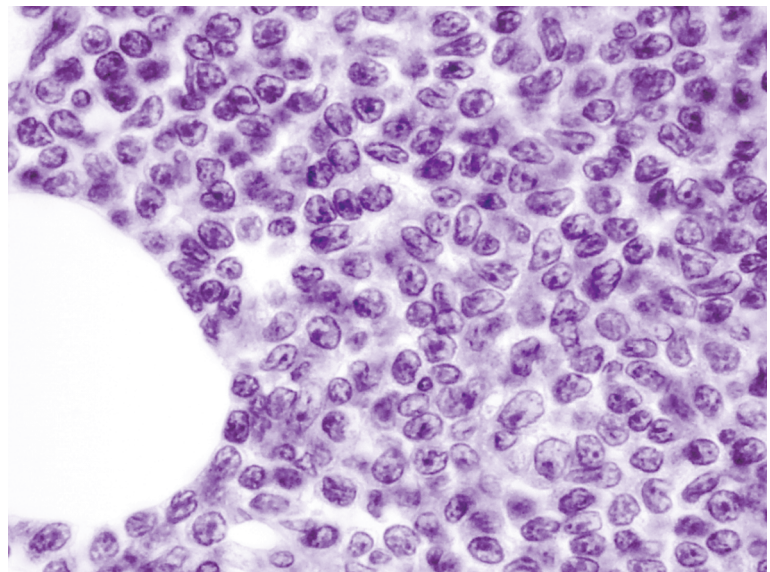


Рис. 50. Доброкачественная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез костного мозга (мал. ув.).

Полиморфноклеточный костный мозг. В центре поля зрения виден лимфоидный пролиферат, окружающий жировую клетку. В верхней части снимка видна костная балка.

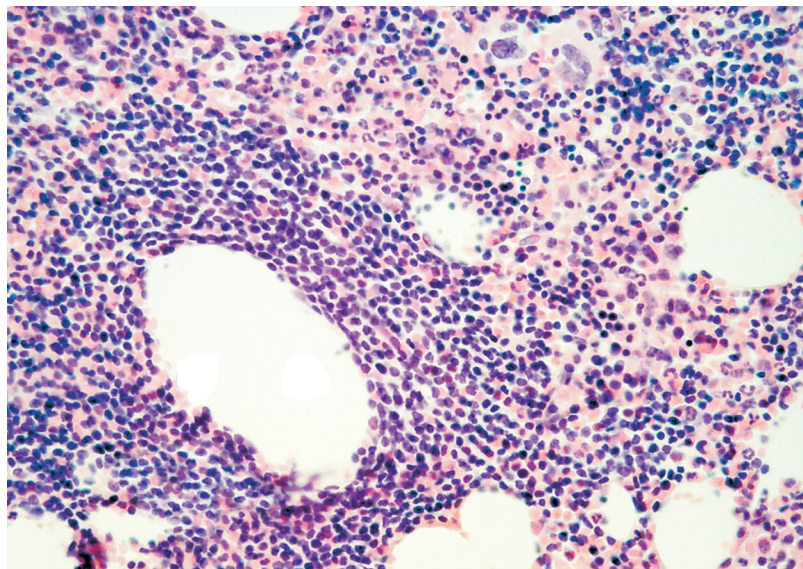


Рис. 51. Доброкачественная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (мал. ув.).

Клеточный состав лимфоидного скопления гомогенен. Хорошо видна граница между лимфоидными клетками и полиморфноклеточным костным мозгом.

чем малые лимфоциты, что иногда приводит к ошибочному диагнозу – метастазы лимфосаркомы в костный мозг. В большинстве случаев выявляются соматически мутированные гены IgVh, цитогенетически – нормальный кариотип или делеция del13q14 как единственное нарушение. Дифференциальная диагностика проводится с дебютом прогрессирующей формы В-ХЛЛ [7].

На 5–15-м году болезни может отмечаться прогрессия заболевания – в первую очередь нарастание лейкоцитоза, в меньшей степени – увеличение лимфатических узлов и селезенки. Вероятно, в этом случае речь идет не о доброкачественной форме, а об окончании растянутого на годы дебюта прогрессирующей формы хронического лимфолейкоза. В этих случаях проводят лечение непродолжительными курсами хлорбутина, или циклофосфана, или флударабина. При быстром росте лимфатического лейкоцитоза, увеличении лимфатических узлов, появлении симптомов интоксикации у таких пациентов в первую очередь исключают инфекцию, нередко системную, без явного первичного очага. При этом посевы могут быть негативными, но назначение эмпирической антибактериальной терапии быстро снимает симптомы интоксикации, лейкоцитоз может оставаться значительным еще несколько недель. При глубоком гуморальном иммунодефиците рекомендуется проведение заместительной терапии препаратами внутривенного иммуноглобулина.

Саркомной трансформации при этой форме практически не бывает.

Прогрессирующая форма хронического лимфолейкоза

Это наиболее частая форма В-ХЛЛ. Начало заболевания постепенное, но в отличие от доброкачественной формы хронического лимфолейкоза лимфаденопатия и лейкоцитоз нарастают по месяцам. Первыми обычно увеличиваются шейные и надключичные лимфоузлы, затем – подмышечные, позже – паховые. Консистенция лимфоузлов тестоватая. Размеры селезенки на начальной стадии опухоли либо нормальные, либо она незначительно увеличена. В дальнейшем селезенка увеличивается.

Субстрат опухоли в крови представлен малыми лимфоцитами (рис. 52). Для прогрессирующей формы хронического лимфолейкоза характерен диффузный или диффузно-интерстициальный тип поражения костного мозга (рис. 53, 54). На гистологических срезах лимфоузлов опухоль представлена диффузной пролиферацией однотипных, мелких лимфоидных клеток с плотными ядрами (рис. 55, 56). При этом характерны «просветления» в диффузной пролиферации в лимфоузле. Могут присутствовать также единичные крупные клетки или их разрозненные группы. Крупные клетки имеют светлые ядра округлой или овальной формы, содержащие 1-2 центрально расположенных ядрышка, цитоплазма бледная или слабобазофильная. В отпечатках лимфоидных органов опухоль имеет зрелый клеточный состав (лимфоцитарно-пролимфоцитарный, рис. 57).

При иммунофенотипировании обычно выявляется значительная экспрессия активационного антигена CD38, в меньшей степени других

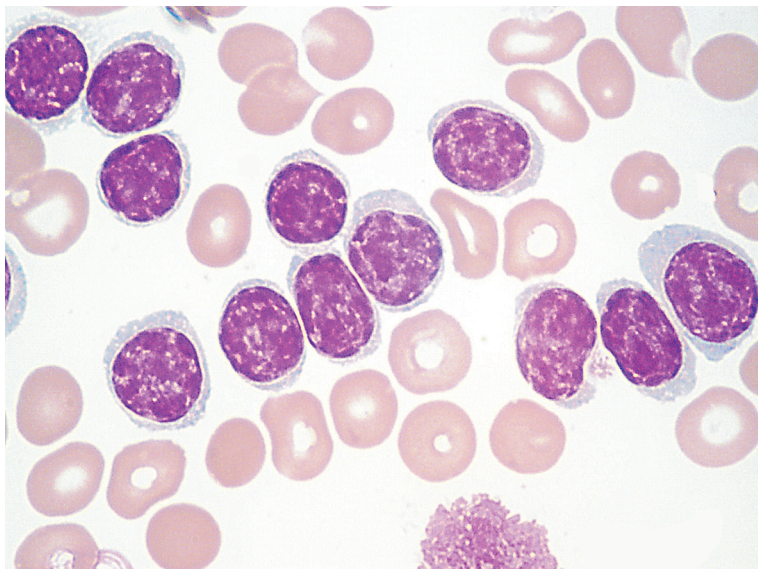


Рис. 52. Прогрессирующая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Мазок крови (имм.).

В крови – картина лейкоцитоза. Лимфоциты средних размеров (10–12 мкм), с серо-голубой цитоплазмой без перинуклеарного просветления. Ядра округлые, некоторые из них расположены эксцентрично, хроматин имеет характерную грубоглыбчатую структуру («горы и долины»).

Рис. 53. Прогрессирующая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез костного мозга (мал. ув.).

Площадь жировой ткани в костном мозге существенно уменьшена. Виден диффузный рост лимфатической опухоли.

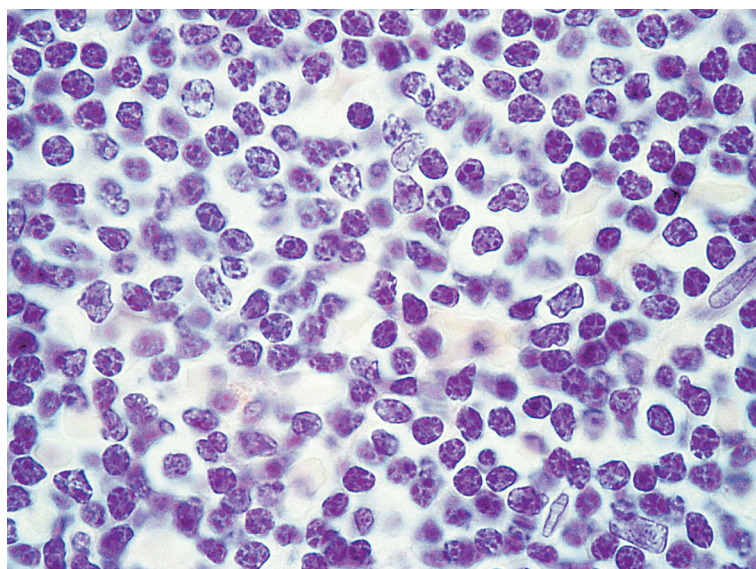
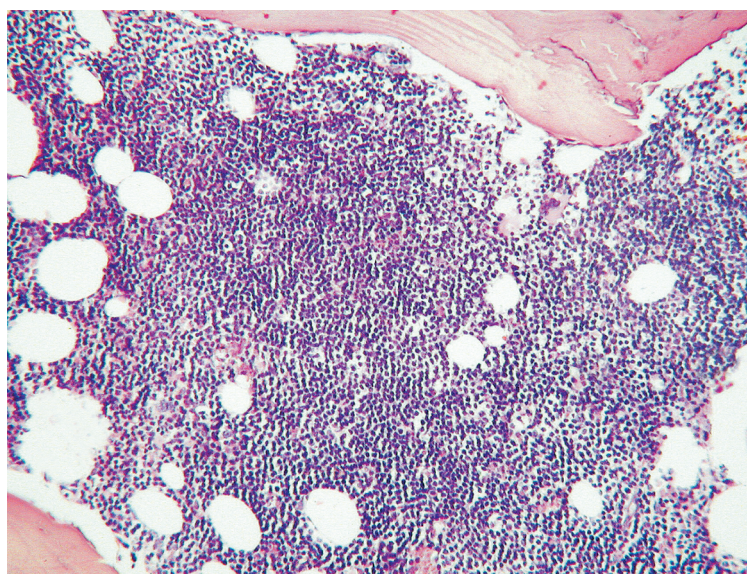


Рис. 54. Прогрессирующая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (б. ув.).

Субстрат опухоли в костном мозге представлен преимущественно однотипными лимфоидными клетками с плотными ядрами. Ядрышки одиночные, мелкие, видны не во всех клетках.

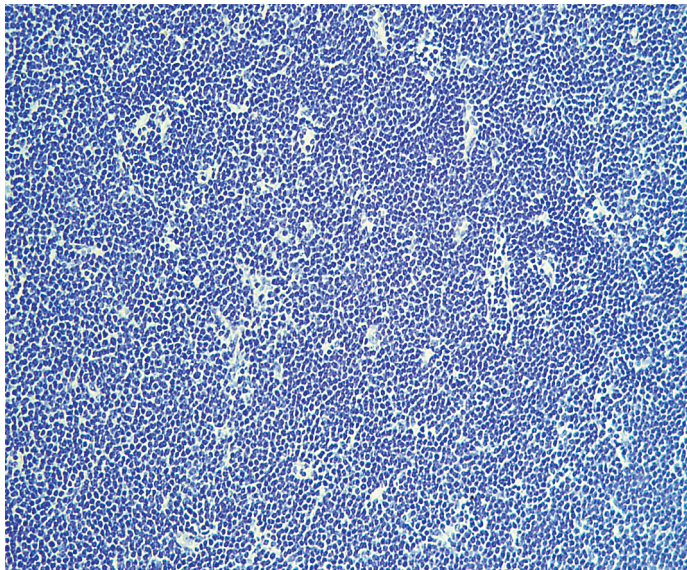


Рис. 55. Прогрессирующая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Ткань лимфоузла полностью замещена диффузной пролиферацией мелких лимфоидных клеток.

Рис. 56. Прогрессирующая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (б. ув.).

Субстрат опухоли представлен однотипными мелкими лимфоидными клетками с плотными ядрами. В некоторых ядрах видны мелкие ядрышки. Стрелкой отмечен одиночный «параиммунобласт».

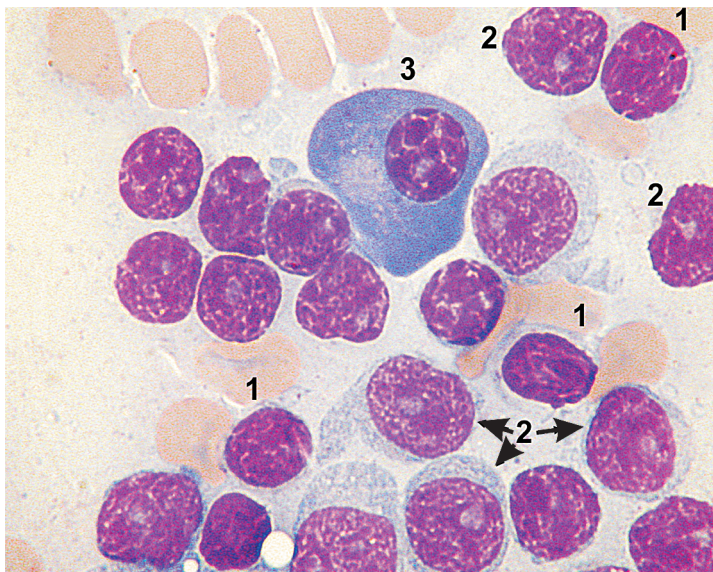
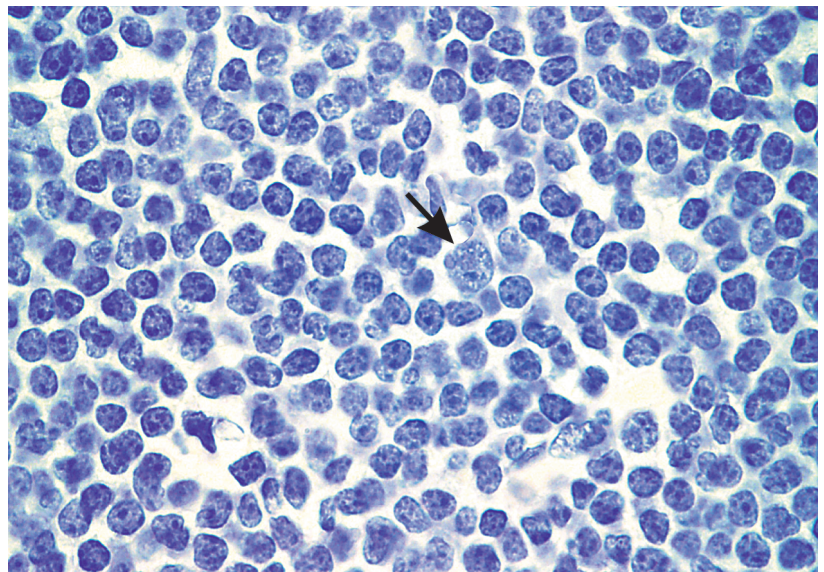


Рис. 57. Прогрессирующая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Отпечаток лимфоузла (имм.).

Клеточный состав отпечатка представлен морфологическими зрелыми элементами лимфоидного ряда: 1 – зрелыми лимфоцитами, 2 – пролимфоцитами (крупные клетки с более грубой, чем у бластов структурой хроматина и одиночными ядрышками), 3 – плазмócитами.

активационных антигенов – CD71 и CD25. При цитогенетическом исследовании наиболее частыми находками являются трисомия 12 хромосомы (+12) или дупликация ее длинного плеча, делеция длинного плеча 6-й хромосомы (6q-), могут обнаруживаться комплексные нарушения кариотипа.

Лечение прогрессирующей формы хронического лимфолейкоза

Сколько-нибудь устоявшейся формы лечения этой формы лейкоза нет. Используются и по сей день программы монотерапии – хлорбутин, циклофосфан, в том числе дробно (в течение 10 дней по 400 мг через день внутрь 5 раз и 2 недели перерыв (А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант, 1983) В последние годы чаще используется сочетание флударабина с циклофосфаном, иногда – с мабтерой и митоксантроном [8, 9]. Важ-

нейшими задачами и условием лечения прогрессирующей формы хронического лимфолейкоза являются сохранение клинической стабильности, соматической компенсации больных [10].

Трансформация прогрессирующей форма хронического лимфолейкоза

Саркомная трансформация встречается при прогрессирующей форме в 1–3 % случаев, хотя при анализе секционного материала это число может составлять 10–15%. Трансформация – драматический этап в жизни пациента и врача: интоксикация, кахексия, синдромы сдавления, морфийные боли, иногда нейрорлейкемия и продолжительность жизни в пределах 4–6 месяцев на максимально агрессивной терапии.

Клинически трансформация характеризуется прогрессирующим увеличением и выраженным

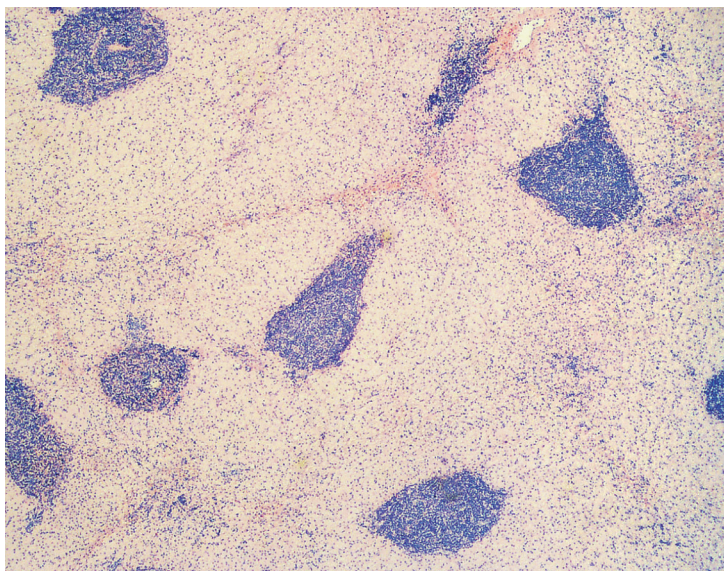
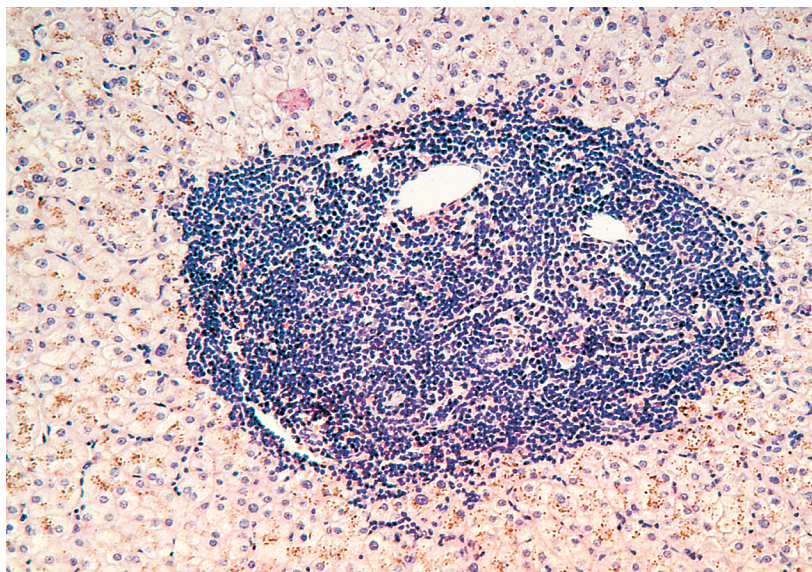


Рис. 58. Прогрессирующая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез биоптата печени (мал. ув.). Видны беспорядочно расположенные множественные очаги лимфоидной инфильтрации.

Рис. 59. Прогрессирующая форма хронического В-клеточно-го лимфолейкоза. Тот же препарат (мал. ув.). Опухолевая инфильтрация захватывает портальную зону печени.



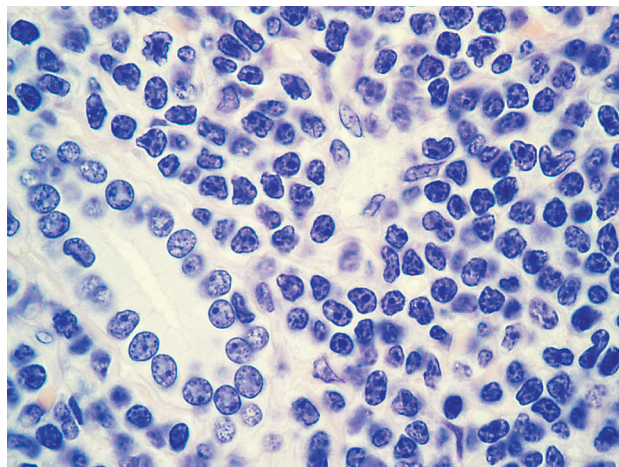


Рис. 60. Прогрессирующая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (б. ув.).

Опухолевый инфильтрат в печени образован мелкими однотипными лимфоидными клетками с пикнотичными ядрами. В части клеток хорошо видны ядрышки. В левой части снимка расположен желчный проток.

уплотнением преимущественно одного или нескольких лимфоузлов, появлением плотного часто розового цвета образования на коже. Иногда местом трансформации являются абдоминальные лимфатические узлы. При лейкемии на коже ни зуда, ни болезненности нет. В дальнейшем появляются метастазы в регионарных и отдаленных лимфоузлах.

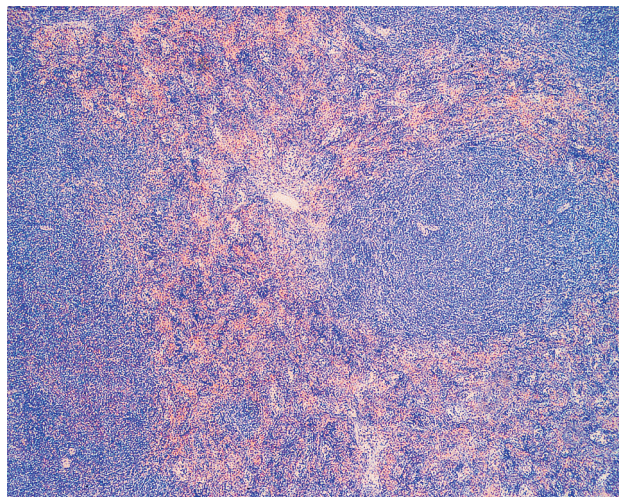


Рис. 61. Прогрессирующая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез селезенки (мал. ув.).

Множественные крупные лимфоидные инфильтраты в паренхиме селезенки.

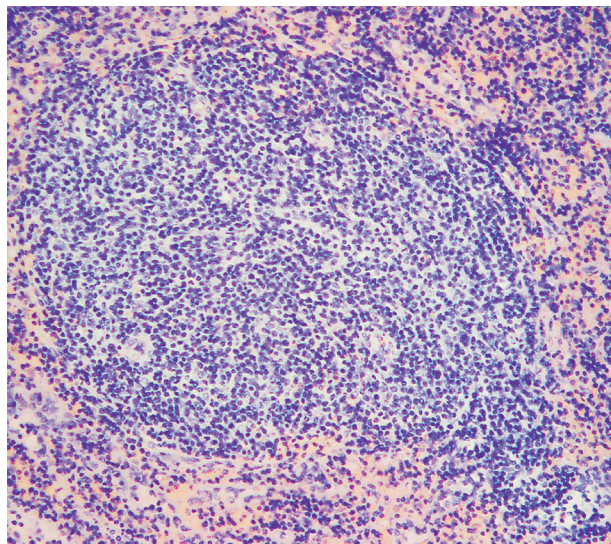


Рис. 62. Прогрессирующая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (мал. ув.).

Очаг лимфоидной инфильтрации в селезенке. Мелкие лимфоидные инфильтраты имеются также и в красной пульпе.

Симптомы интоксикации обычно яркие, но могут и отсутствовать. Гистологически выделяют три типа трансформации: чаще по типу диффузной крупноклеточной лимфосаркомы (рис. 63–68) Гораздо реже встречается Ходжкиноподобная трансформация, когда в узле обнаруживается картина лимфогранулематоза. Это более благоприятная клиническая ситуация. Третий вариант терминального обострения ХЛЛ – бластная трансформация (рис. 69). В последнем случае появляются потливость, потеря в весе, лихорадка, не связанная с инфекцией, анемия без ретикулоцитоза, нейтро- и тромбоцитопения. Важнейший и определяющий признак – нарастающий бластоз, обилие пролимфоцитов, полиморфизм лимфоидных клеток в костном мозге и периферической крови.

Необходимо отметить, что трансформация может быть клонально идентичной имеющемуся хроническому лимфолейкозу и быть клонально другой опухолью. При саркомной трансформации лимфоцитоз может исчезать и появляется нейтрофильный лейкоцитоз. Иногда картина крови не меняется. Необходимо помнить, что нейтрофилез может свидетельствовать не только о саркомной трансформации хронического лимфолейкоза, но и о развитии второй опухоли, обычно рака. При секреторирующих формах заболевания первым признаком саркомной трансформации может быть прекращение секреции.

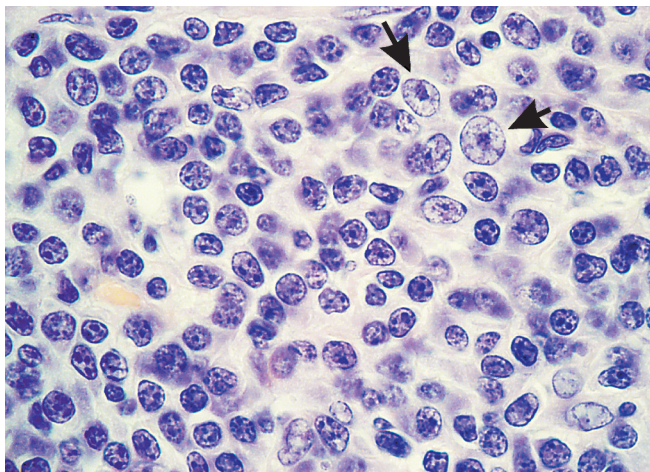


Рис. 63. Прогрессирующая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (б. ув.).

Клеточный состав опухоли в селезенке аналогичен таковому в лимфоузле и печени. Стрелками отмечены «параиммунобласты».

Рис. 64. Саркомная трансформация прогрессирующей формы хронического В-клеточного лимфолейкоза. Отпечаток лимфоузла (имм.).

Клеточный состав отпечатка полиморфен. Наряду с морфологически зрелыми клетками – лимфоцитами (1) и пролимфоцитами (2) – присутствуют также лимфосаркомные клетки с волокнистым хроматином (3). Обращает внимание фрагментация цитоплазмы опухолевых клеток (цитоплазмоклазия).

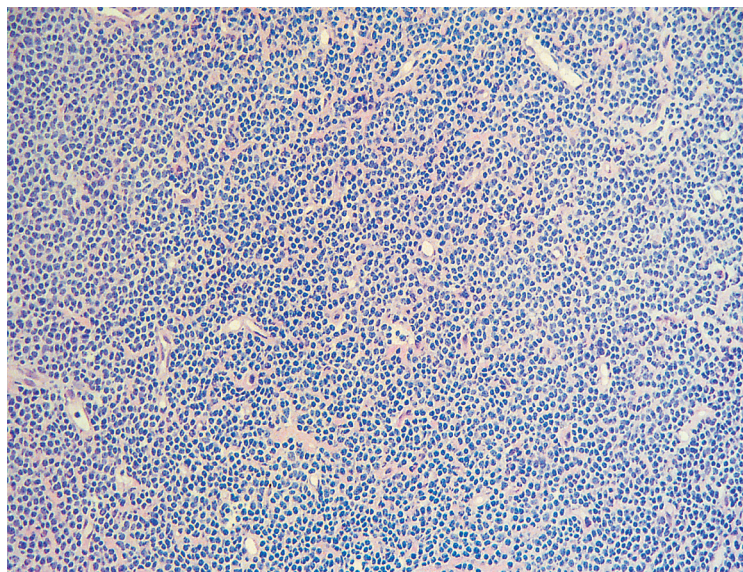
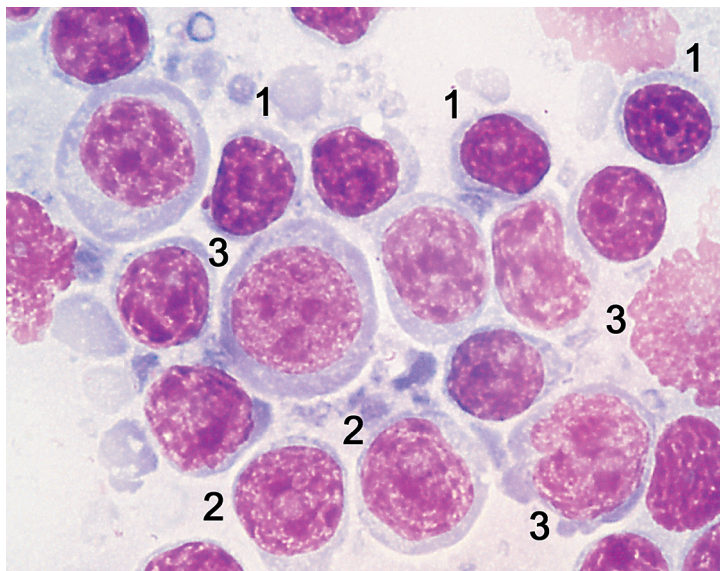


Рис. 65. Саркомная трансформация прогрессирующей формы хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез замороженного лимфоузла (мал. ув.).

Вся площадь среза заполнена диффузным разрастанием мелких клеток.

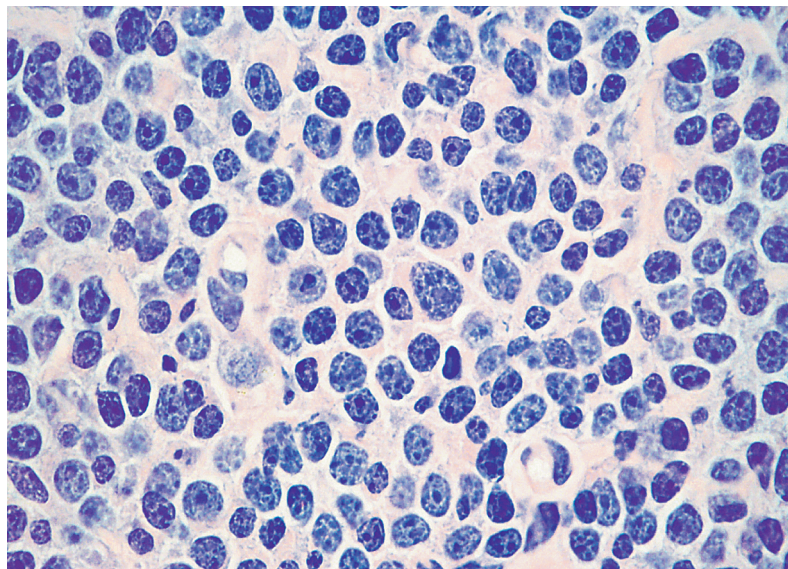


Рис. 66 Саркомная трансформация прогрессирующей формы хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (б. ув.)

При большем увеличении виден полиморфизм опухолевой популяции, обусловленный присутствием крупных атипичных клеток со светлыми ядрами и крупными ядрышками.

Рис. 67. Саркомная трансформация прогрессирующей формы хронического В-клеточного лимфолейкоза. Отпечаток селезенки (имм.).

Клеточный состав отпечатка полиморфен. Наряду с лимфоцитами (1) и пролимфоцитами (2) в составе опухоли присутствуют лимфосаркомные клетки с широкой цитоплазмой, волокнистым хроматином и крупными одиночными ядрышками (3). Видна цитоплазматическая окраска.

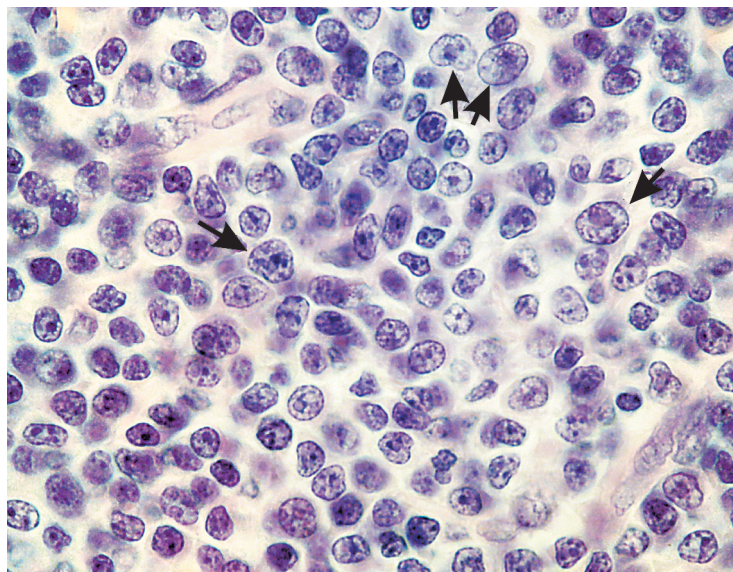
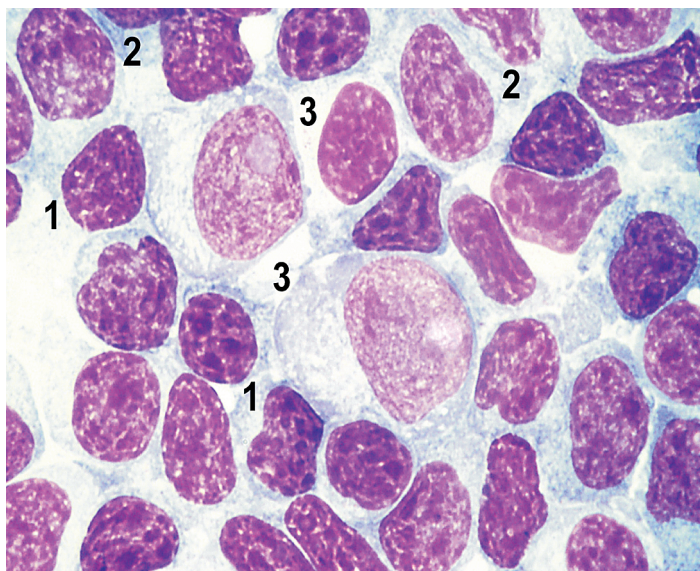


Рис. 68. Саркомная трансформация прогрессирующей формы хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез селезенки (б. ув.).

При большом увеличении виден полиморфизм клеточной популяции, обусловленный присутствием в составе опухоли среднего размера и крупных атипичных клеток со светлыми ядрами и ядрышками сложной формы (отмечены стрелками).

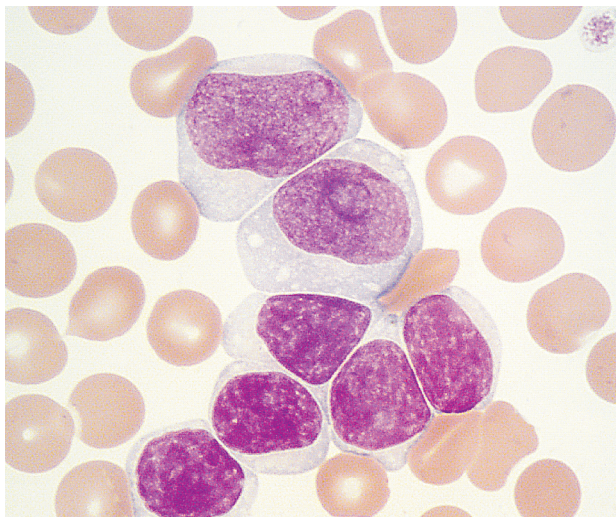


Рис. 69. Бластная трансформация хронического В-клеточного лимфолейкоза. Мазок крови (имм.).

Наряду со зрелыми лимфоцитами и пролимфоцитами, расположенными в нижней части снимка, в мазке крови видны два лимфобласта с крупными ядрышками.

Отработанных программ лечения саркомной трансформации хронического лимфолейкоза нет.

Опухолевая форма хронического лимфолейкоза

Начало клинической картины заболевания соответствует таковой при прогрессирующей форме хронического лимфолейкоза. Первыми увеличиваются шейные и подмышечные лимфоузлы. Их консистенция, в отличие от прогрессирующей формы хронического лимфолейкоза и лимфомы из клеток мантийной зоны, плотная; лимфоузлы, сливаясь, образуют конгломераты, которые иногда достигают гигантских размеров (рис. 70).

Характерен зрелоклеточный лимфатический лейкоцитоз, как правило, не превышающий 20–40 тыс/мкл. Лейкоцитоз нарастает медленно. В крови и костном мозге субстрат опухоли представлен малыми лимфоцитами (рис. 71, 72). В гистологических срезах трепанобиоптатов выявляется диффузный рост опухолевых клеток (рис. 73). В срезах лимфоузлов видны диффузные разрастания однотипных клеток со светлыми ядрами и нуклеолами во многих из них (рис. 74, 75), в отпечатках опухоль представлена лимфоидными клетками преимущественно типа лимфоцитов и пролимфоцитов (рис. 76) [1].



Рис. 70. Внешний вид больной опухолевой формой хронического В-клеточного лимфолейкоза.

Сливающиеся друг с другом конгломераты подмышечных лимфоузлов.

Иммунофенотип опухоли формально соответствует хроническому В-клеточному лимфолейкозу, может отмечаться большая иммунологическая зрелость – более высокая экспрессия CD20, CD22 и FMC7, яркая экспрессия легкой цепи. Клетки всегда активированы по CD38.

Именно эта клинико-морфологическая форма наиболее часто характеризуется делецией гена ATM (ataxia-telangiectasia mutated, del11q22-q23). Показано, что хронический лимфолейкоз с делецией 11q23 сопровождается особым профилем экспрессии рецепторов адгезии, что может объяснять несоразмерно низкий уровень лейкоцитоза при опухолевой форме, хотя такая закономерность наблюдается не у всех больных.

При опухолевой форме используются программы COP, CHOP, FMC. Нередко при этом удается получить ремиссию: нормализация размеров узлов, формулы крови. Хотя полная костномозговая ремиссия бывает редко. В целом, продолжительность жизни этих больных мало отличается от таковой при прогрессирующей форме заболевания [1].

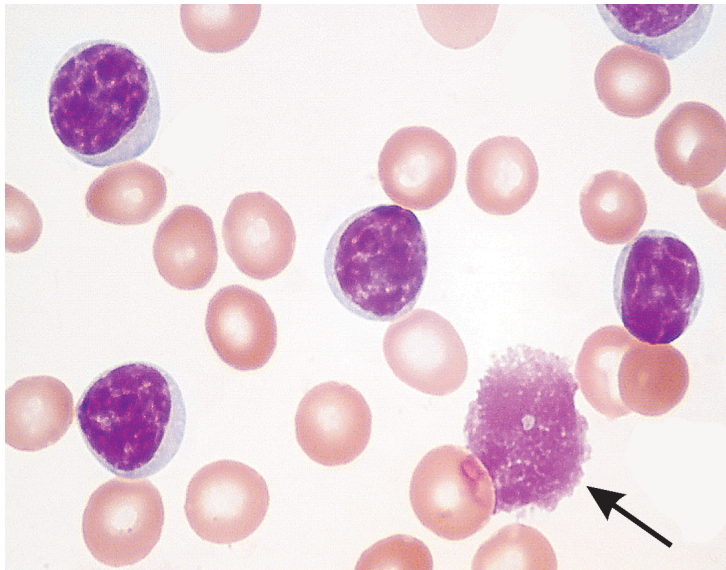


Рис. 71. Опухолевая форма хронического лимфолейкоза В-клеточного. Мазок крови (имм.).

Лейкоцитоз относительно невелик. В крови однотипные зрелые лимфоциты с глыбчатой структурой хроматина. Стрелкой указана одиночная лизированная клетка – тень Боткина-Гумпрехта.

Рис. 72. Опухолевая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Мазок костного мозга (имм.).
Зрелые лимфоциты, клетки лейколиза, мелкая клетка с пикнотичным ядром — оксифильный эритрокариоцит (отмечен стрелкой).

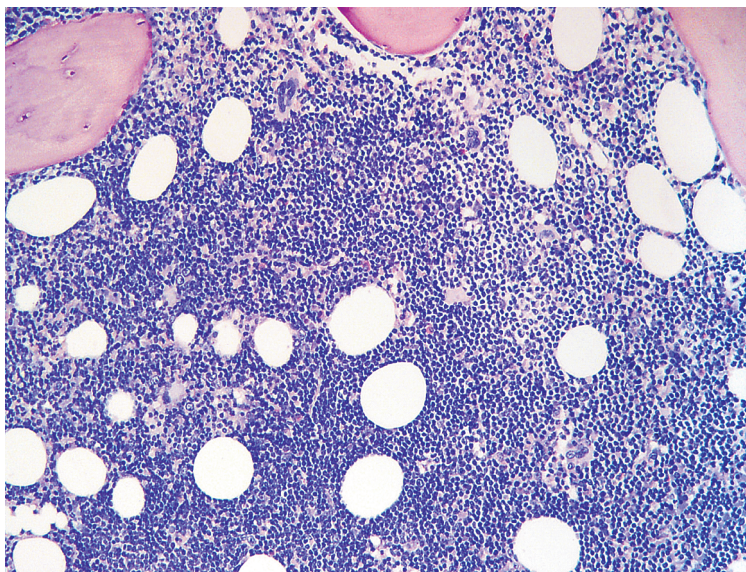
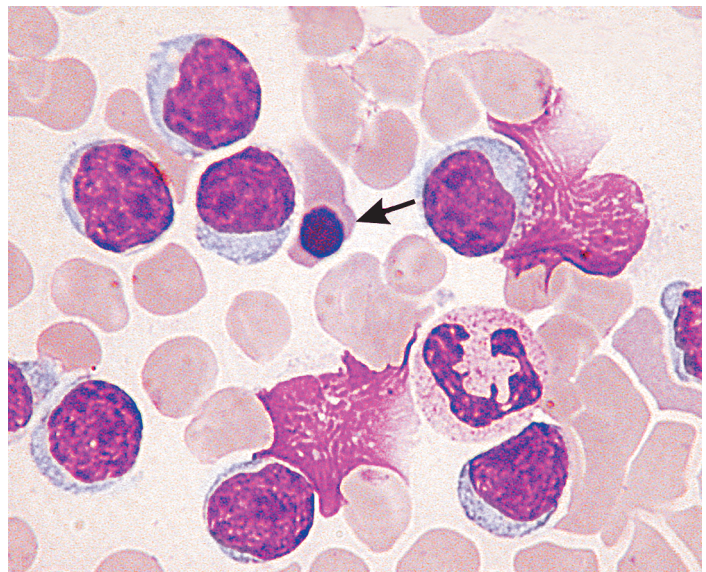


Рис. 73. Опухолевая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез костного мозга (мал. ув.).

Диффузное замещение костного мозга лимфоидными клетками.

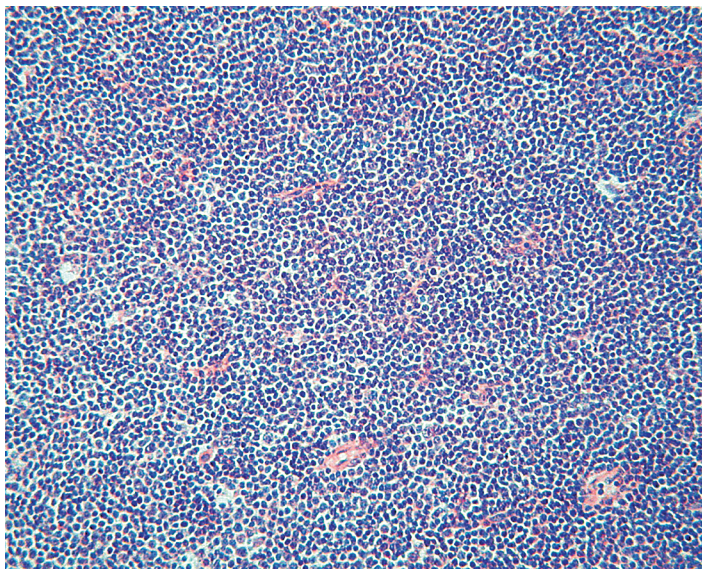


Рис. 74. Опухолевая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез лимфоузла (мал. ув.). Диффузный рост лимфоидных клеток на фоне полного стирания рисунка лимфоузла.

Рис. 75. Опухолевая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез лимфоузла (б. ув.).

Лимфоидные клетки относительно однотипны, имеют светлые ядра. В большинстве клеток видны ядрышки.

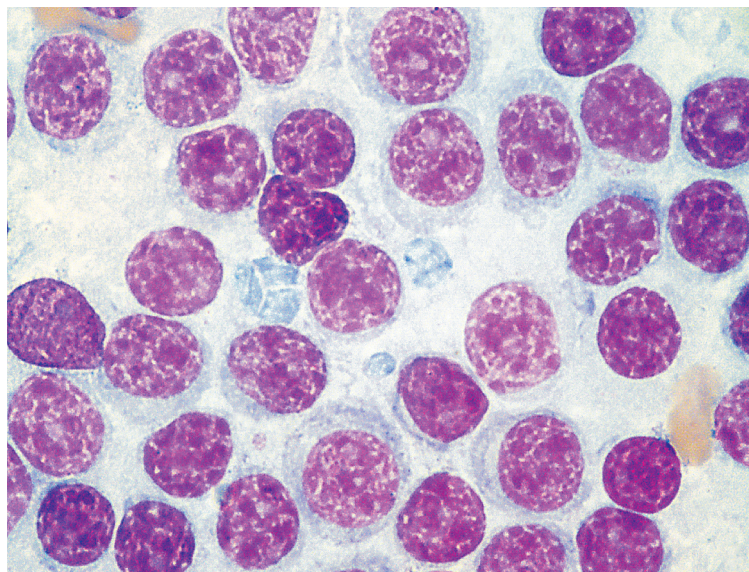
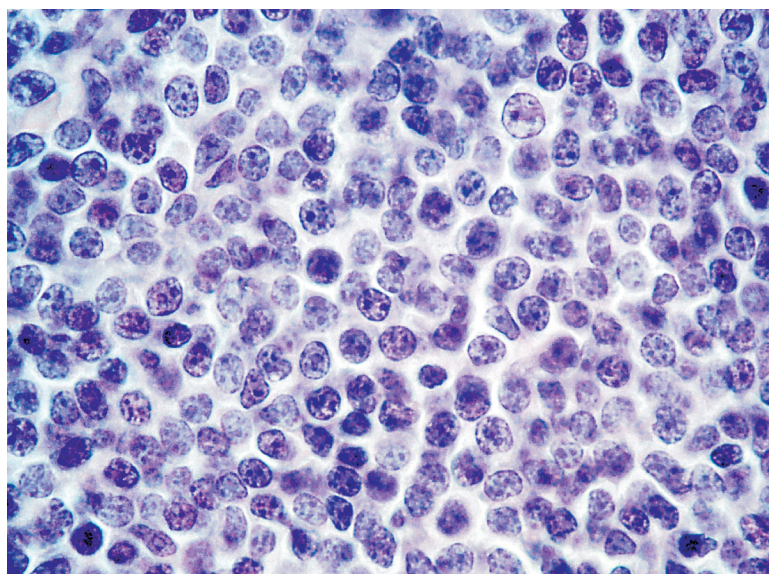


Рис. 76. Опухолевая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Отпечаток лимфоузла (имм.). Субстрат опухоли представлен морфологически зрелыми клетками лимфоидного ряда – лимфоцитами и пролимфоцитами (более крупные клетки с глыбчатым хроматином и одиночным округлым ядрышком). Цитоплазматическая окраска.

Абдоминальная форма хронического лимфолейкоза

Отличительная особенность абдоминальной формы хронического лимфолейкоза состоит в расположении основной массы опухоли: на протяжении многих месяцев, а иногда и лет рост опухоли ограничен, в основном, лимфоузлами брюшной полости, которые могут достигать огромных размеров (рис. 77). Иногда увеличива-

ются селезенка и периферические лимфоузлы. В крови при этом выявляется умеренный зрелоклеточный лимфоцитоз (рис. 78). Тип роста в костном мозге – диффузный, интерстициальный или диффузно-интерстициальный (рис. 79–81) [1].

Лечение абдоминальной формы проводится по тем же программам, что и прогрессирующей формы заболевания.

Рис. 77. Внешний вид больного опухолевой формой хронического В-клеточного лимфолейкоза. Заштрихованные участки соответствуют границам опухоли: 1 – массивный конгломерат лимфоузлов, 2 – печень, 3 – селезенка.

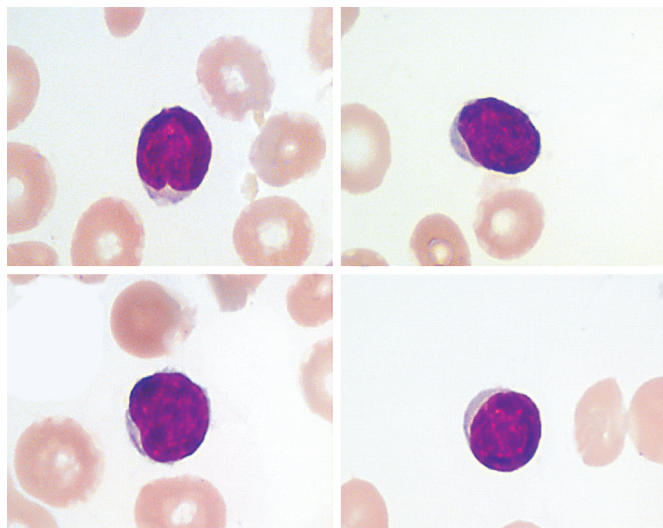
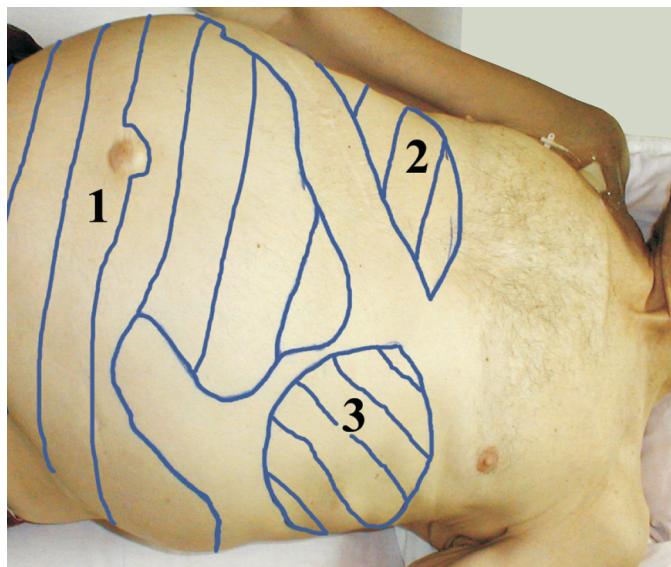


Рис. 78. Абдоминальная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Мазок крови (имм.).

Лейкоцитоз сравнительно невысокий. Субстрат опухоли в крови представлен мелкими лимфоидными клетками с компактным хроматином и узким ободком синей цитоплазмы.

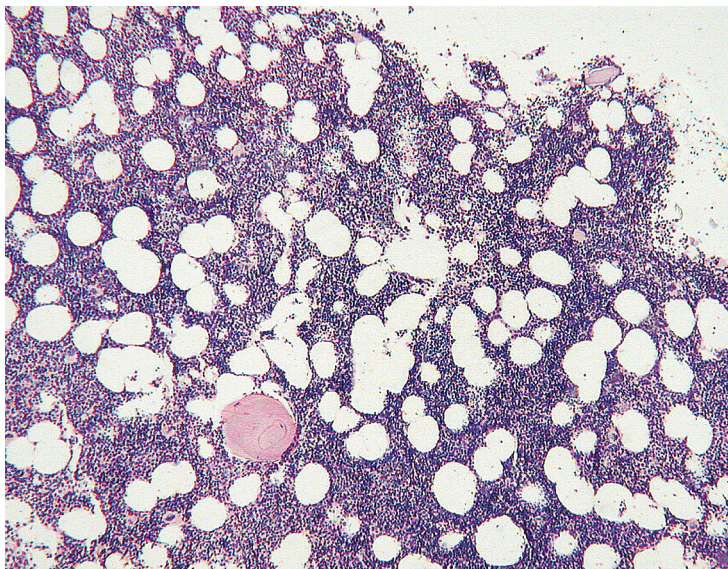


Рис. 79. Абдоминальная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез трепанобиоптата костного мозга (мал. ув.). Интерстициальный тип поражения костного мозга при абдоминальной форме хронического лимфолейкоза.

Рис. 80. Абдоминальная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (мал. ув.). Опухолевые разрастания проникают между неопухолевыми клетками костного мозга – интерстициальный тип поражения.

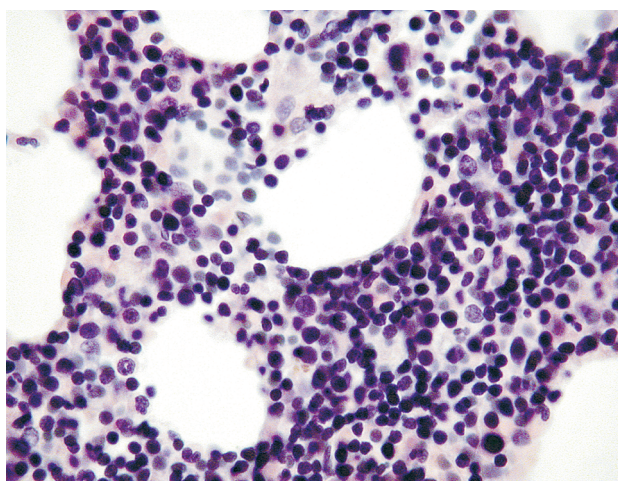
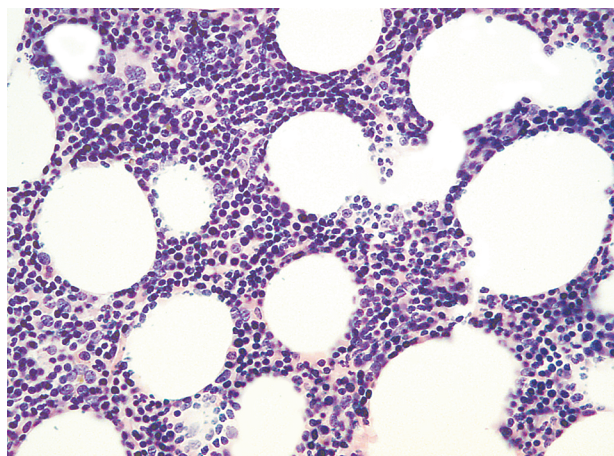


Рис. 81. Абдоминальная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (б. ув.). Опухолевые разрастания проникают между неопухолевыми клетками костного мозга – интерстициальный тип поражения.

Селезеночная форма

Селезеночная форма В-ХЛЛ (рис. 82–87) объединяет две категории больных:

У первых имеется массивная спленомегалия, лейкоцитоз обычно выше $80\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ при минимальной лимфаденопатии. Впрочем, увеличения лимфатических узлов может и не быть. Консистенция селезенки плотная. Иногда имеются умеренная анемия и тромбоцитопения, не связанные с аутоиммунным цитоллизом. Тип роста опухоли в костном мозге диффузный. В целом эта форма достаточно благоприятна. Достоверных данных о частоте саркомной трансформации селезеночной формы хронического лимфолейкоза нет [1]. Такой вариант селезеночной формы необходимо дифференцировать с В-пролимфоцитарным лейкозом – редкой злокачественной В-клеточной опухолью, часто характеризующейся делецией гена *P53* (del17p13) и рефрактерной к химиотерапевтическому лечению.

Реже встречается вариант, характеризующийся невысоким (в пределах $20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$) лимфатическим лейкоцитозом, умеренной спленомегалией, незначительной лимфаденопатией, тя-

желым гуморальным иммунодефицитом со снижением как минимум двух классов иммуноглобулинов и выраженными аутоиммунными осложнениями – рецидивирующими гемолитическими кризами и иммунной тромбоцитопенией. Эта разновидность селезеночной формы особенно неблагоприятна в тех случаях, когда после спленэктомии возникают рецидивы гемолиза.

В целом, селезеночная форма В-ХЛЛ относительно благоприятна, основные проблемы связаны с частыми аутоиммунными цитолитическими осложнениями. Лечение в таких случаях обычно начинают со спленэктомии. Прогрессия после спленэктомии может проявляться в виде рецидива гемолиза. Длительная терапия стероидами, инфекциозность и частые госпитализации снижают качество жизни таких больных. В остальном лечение этой формы – как и прогрессирующей [1].

Трансформация селезеночной формы хронического лимфолейкоза.

Точных данных о частоте трансформации при селезеночной форме болезни нет.

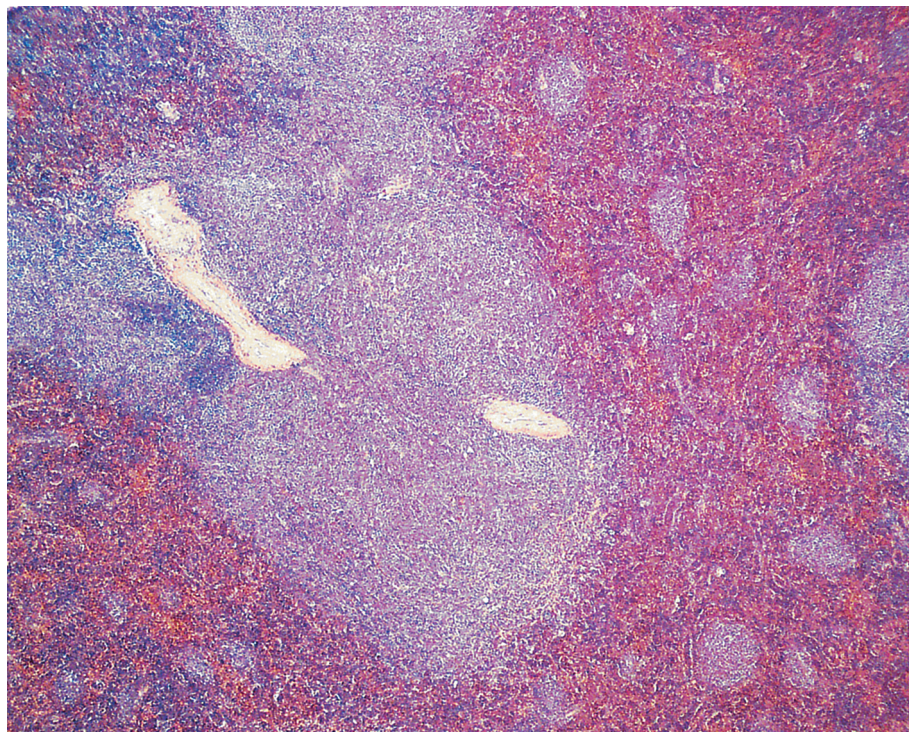


Рис. 82. Селезеночная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез селезенки (мал. ув.).

Множественные разнокалиберные, местами сливающиеся фолликулоподобные опухолевые разрастания лимфоидных клеток.

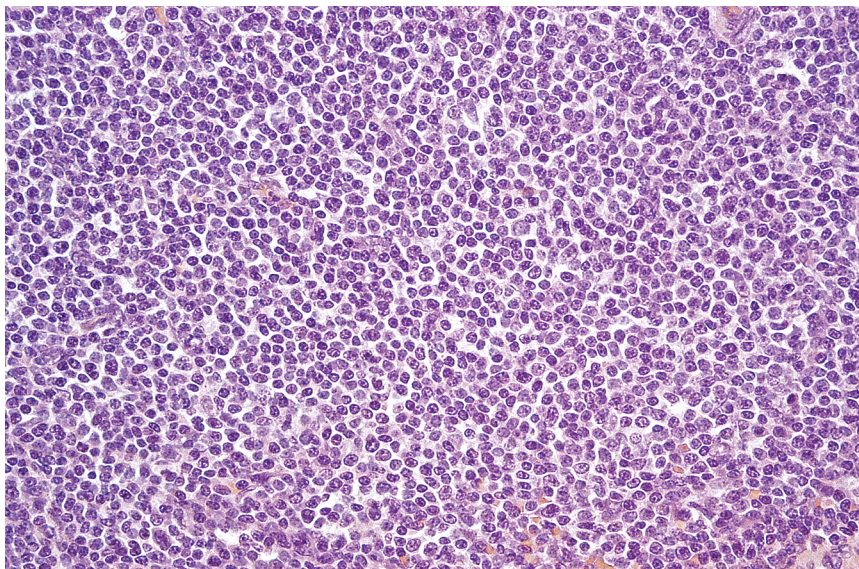


Рис. 83. Селезеночная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (мал. ув.). Очаг лимфоидной пролиферации, состоящий из однотипных мелких лимфоидных клеток с плотными ядрами.

Рис. 84. Селезеночная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез селезенки (б. ув.). Подавляющее большинство клеток одинаковы по размерам и форме, содержат глыбки хроматина.

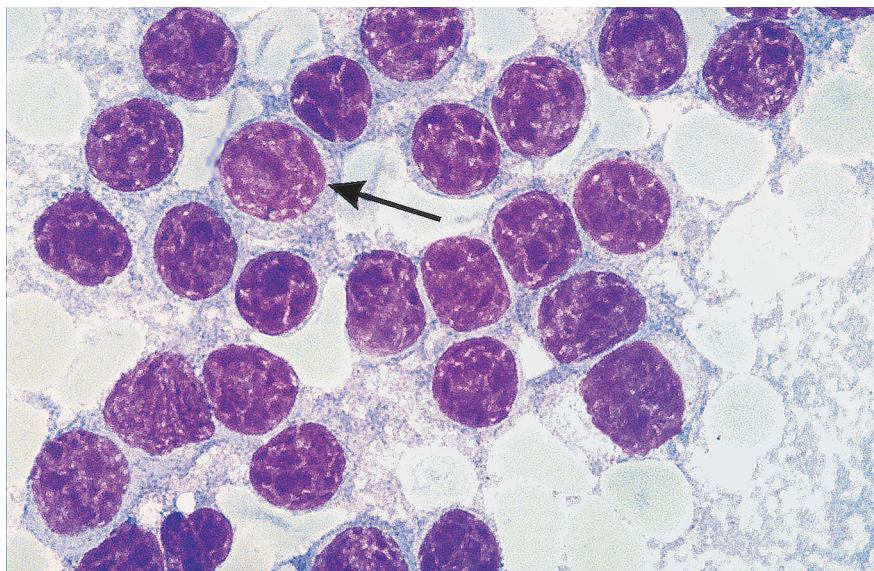
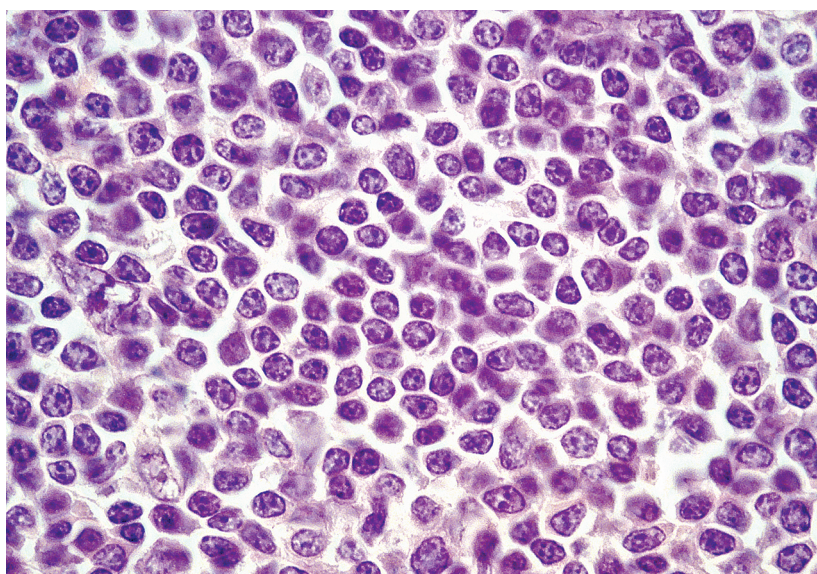


Рис. 85. Селезеночная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Отпечаток селезенки (имм.). Клеточный состав опухоли представлен морфологически зрелыми клетками: малыми лимфоцитами с глыбчатой структурой хроматина и пролимфоцитами (пролимфоцит обозначен стрелкой).

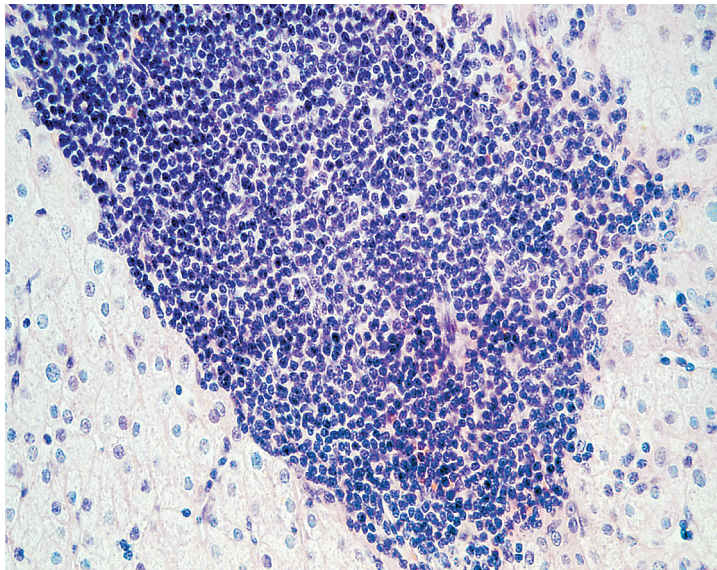
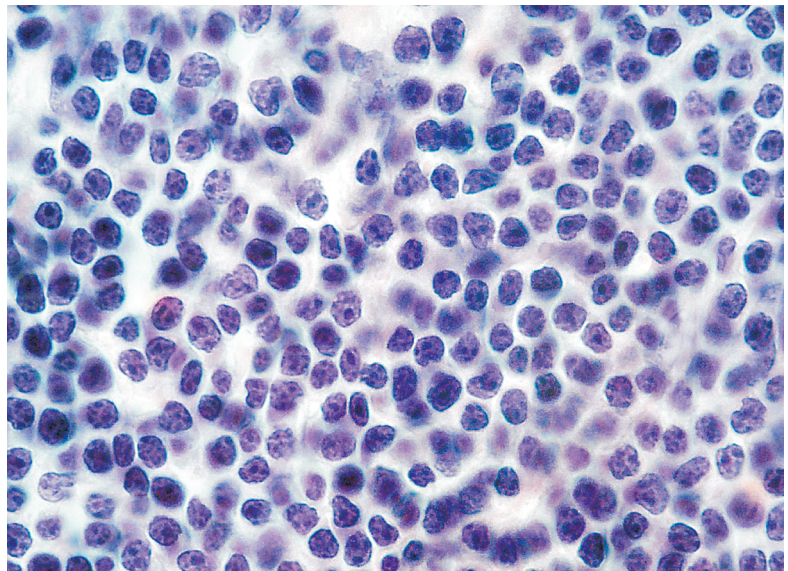


Рис. 86. Селезеночная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Гистологический срез биоптата печени (мал. ув.).

Лимфоидный инфильтрат состоит из однотипных клеток с плотными ядрами.

Рис. 87. Селезеночная форма хронического В-клеточного лимфолейкоза. Тот же препарат (б. ув.). Клеточный состав инфильтрата в печени идентичен таковому в селезенке.



Костномозговая форма хронического лимфолейкоза (lymphadenia ossium)

Форма описана в 1937 году E. Storti и относится к крайне редким опухолям. Клиническая картина заболевания характеризуется быстро прогрессирующей цитопенией, может быть очень умеренный лимфатический лейкоцитоз. Лимфоузлы не увеличены, селезенка, как правило, нормальных размеров. В мазках костного мозга опухоль представлена мелкими лимфоидными клетками, иногда с плотным бесструктурным хроматином ядер и узкой темно-синей

цитоплазмой (рис. 88). В трепанобиоптате – отсутствие жировых клеток, все костномозговые полости выполнены плотной инфильтрацией однотипных мелких лимфоидных клеток; элементов нормального гемопоэза практически нет (рис. 89, 90).

Иммунофенотип, цитогенетические нарушения не изучены. Ввиду своей редкости эта опухоль нуждается в дополнительном изучении.

При этой форме были получены хорошие результаты – полная ремиссия на программе VAMP – 6–8 курсов (А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант, 1983).

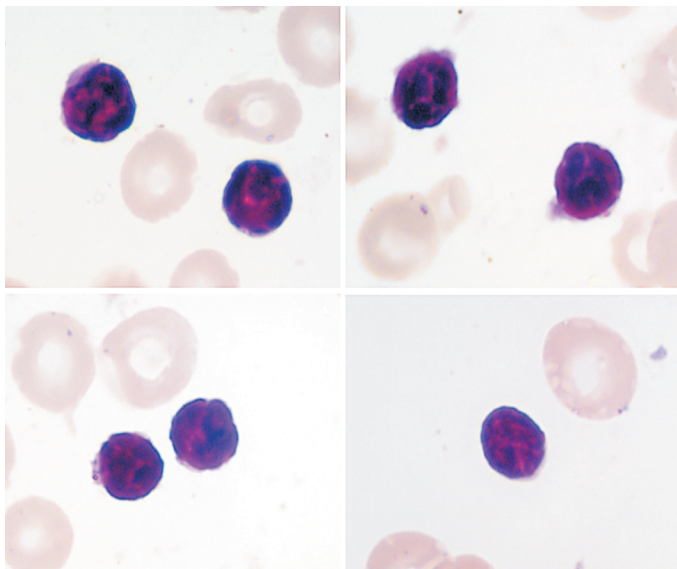


Рис. 88. Костномозговая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза (lymphadenia ossium). Пунктат костного мозга (имм.)

Мелкие лимфоидные клетки с плотным бесструктурным хроматином и узкой темно-синей цитоплазмой.

Рис. 89. Костномозговая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза (lymphadenia ossium). Гистологический срез трепанобиоптата костного мозга (мал. ув.). Диффузная инфильтрация костного мозга лимфоцитами. Жир вытеснен практически полностью.

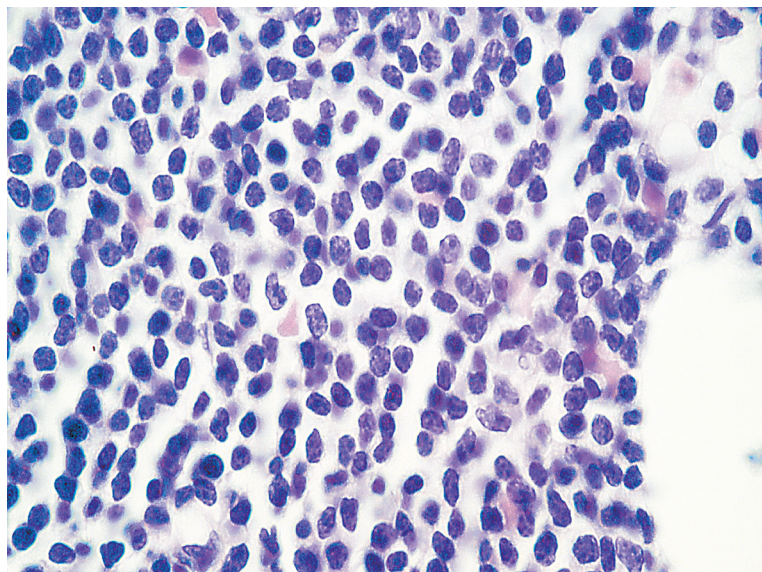
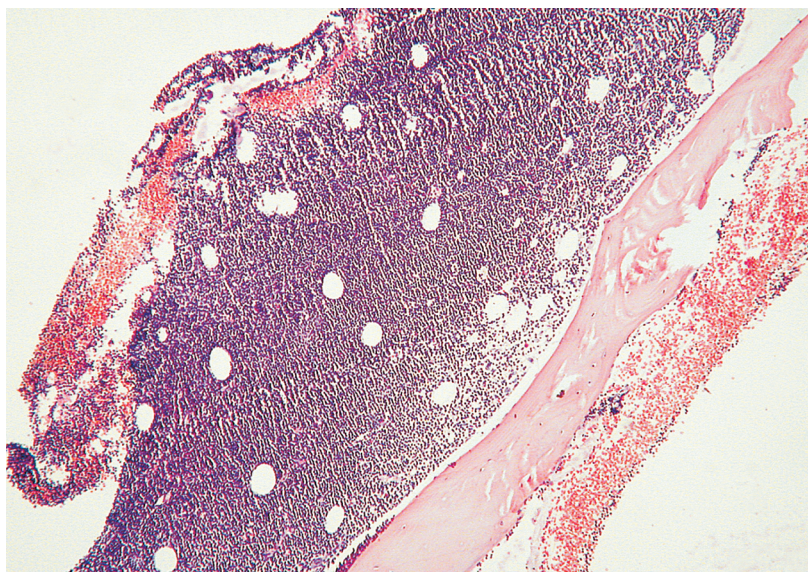


Рис. 90. Костномозговая форма хронического В-клеточного лимфолейкоза (lymphadenia ossium). Тот же препарат (б. ув.).

Субстрат опухоли представлен однотипными лимфоидными клетками с плотным ядром.

ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Волосатоклеточный лейкоз – хроническое лимфопролиферативное заболевание, выделенное из хронического лимфолейкоза в 1958 г. в связи со своеобразием морфологии, клинического течения и тактики лечения [1]. Заболевание протекает с вовлечением костного мозга и селезенки и проявляется цитопенией, спленомегалией. Особенностью заболевания является присутствие характерных лимфоидных клеток с «ворсинчатой» морфологией и особым иммунофенотипом [2].

Эпидемиология

Волосатоклеточный лейкоз составляет примерно 2% всех лейкозов. Большинство больных – старше 40 лет, средний возраст заболевших около 50 лет, но встречаются случаи заболевания в возрасте младше 30 лет и старше 80 лет. Мужчины заболевают в 2–5 раз чаще женщин [3].

Клиническая картина

Симптомы начальной стадии волосатоклеточного лейкоза неспецифичны, чаще на фоне нормального самочувствия или умеренно выраженных признаков интоксикации – слабости, потливости, субфебрильной лихорадки – обнаруживается увеличение селезенки [4]. Спленомегалия варьирует от незначительной до гигантской, при этом лимфаденопатии и гепатомегалии в типичном случае волосатоклеточного лейкоза нет, однако у 15–20% пациентов встречается увеличение абдоминальных лимфоузлов [5]. Для волосатоклеточного лейкоза типична лейкопения, но выделяется «вариантная» форма с нормальным или увеличенным количеством лейкоцитов [6]. Для развернутой стадии волосатоклеточного лейкоза характерны анемия и тромбоцитопения, нейтропения с лимфоцитозом, моноцитопения [7]. В связи с этим заболевание часто проявляется различными гнойно-воспалительными осложнениями, склонными к абсцедированию и септическому течению, что обусловлено снижением количества нейтрофилов и моноцитов в крови и костном мозге. Встречается опухолевая инфильтрация некроветворных органов (кожа, легкие, кости), полностью регрессирующая на фоне эффективного лечения [8].

Морфология клеток при волосатоклеточном лейкозе

Цитология

В крови субстрат опухоли представлен лимфоцитами со своеобразной морфологией – это лимфоциты более крупного размера, округлой

формы, с гомогенным, разреженным хроматином ядра округлой или овальной, реже бобовидной формы, с довольно широкой бледной цитоплазмой. Характерен неровный (фестончатый, с отростками, ворсинками) край цитоплазмы (рис. 91). Этот феномен встречается иногда в небольшой части клеток, иногда преимущественно в лимфоцитах костного мозга. «Волосатость» – нередкий признак при лимфоцитоме селезенки, острых лейкозах.

Гистология

На гистологических срезах костного мозга и селезенки опухоль представлена рыхло расположенными лимфоидными клетками средних размеров округлой или бобовидной формы. Инфильтрация костного мозга при волосатоклеточном лейкозе, в отличие от других форм лимфопролиферации, неплотная, разреженная, с характерной картиной своеобразной сетчатости, так как клетки отделены друг от друга широким ободком цитоплазмы. В начале заболевания инфильтрация может быть диффузно-очаговой. По мере роста опухоли лимфоидная инфильтрация становится диффузной, нарастает ретикулиновый фиброз костного мозга, элементы нормальной миелоидной ткани и жир вытесняются (рис. 92, 93). Вследствие выраженного фиброза пункция костного мозга часто оказывается неудачной («сухая пункция»).

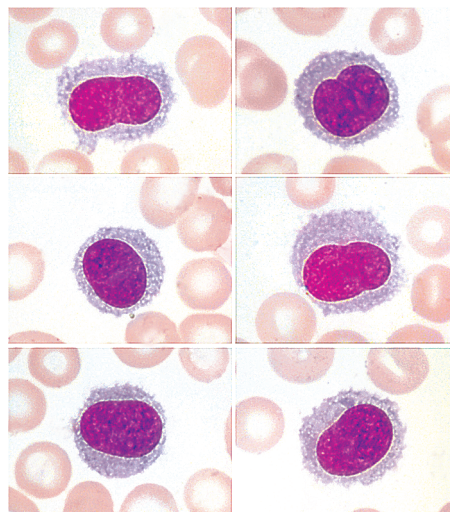


Рис. 91. Волосатоклеточный лейкоз. Лимфоциты периферической крови (имм.).

Цитоплазма клеток имеет неровный контур, обусловленный наличием множественных остроконечных выростов или ворсинок. Ядра клеток довольно светлые, структура хроматина гомогенная или исчерченная.

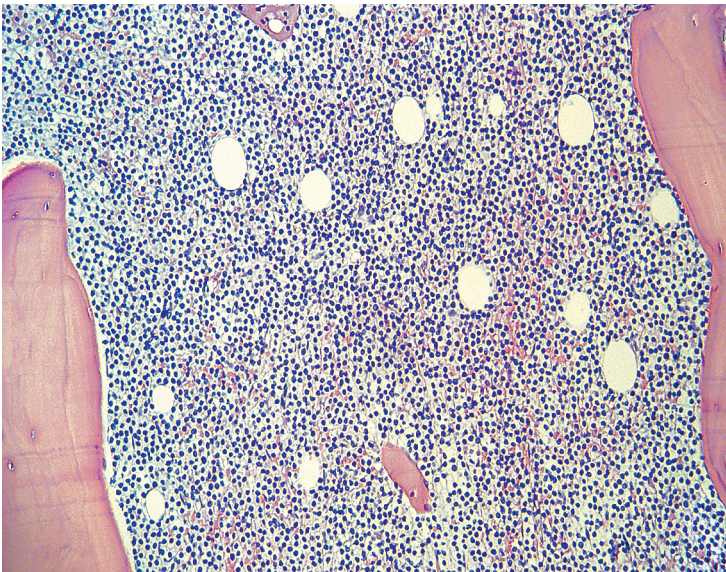
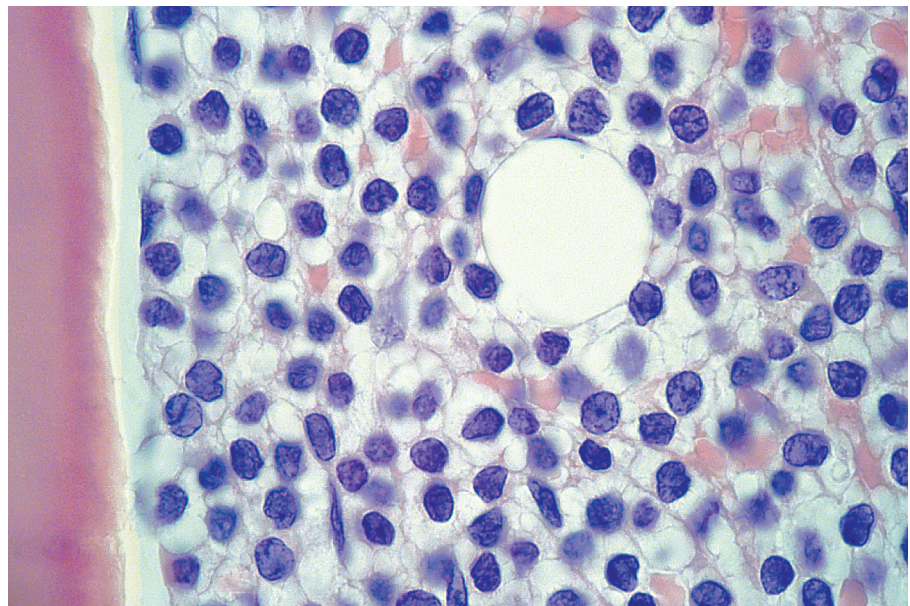


Рис. 92. Волосатоклеточный лейкоз. Гистологический срез костного мозга (мал. ув.).

Диффузный рост лимфоидных клеток, практически полностью вытесняющих нормальный костный мозг и жир. Опухолевые клетки лежат разреженно, благодаря наличию вокруг опухолевых клеток оптически пустых пространств ретикулиновых волокон костный мозг приобретает своеобразный «сетчатый» рисунок.

Рис. 93. Волосатоклеточный лейкоз. Тот же препарат (б. ув.).

Достаточно однородные по размерам клетки с умеренно плотным ядром, относительно широкой цитоплазмой и отчетливыми границами, создающими характерный рисунок ткани.



В селезенке опухоль располагается в красной пульпе, при этом белая пульпа обычно атрофирована. Это также отличает волосатоклеточный лейкоз от других форм лимфопролиферации, для которых характерна инфильтрация белой пульпы. Опухолевая инфильтрация приводит к образованию так называемых «кровеных озер», которые представляют собой растянутые кровью синусы (рис. 94–95). Размеры «кровеных озер» иногда столь велики, что видны на срезе селезенки невооруженным глазом. В печени опухолевая инфильтрация располагается не только в портальных трактах, но и в синусоидах (рис. 96).

Цитохимия

Диагноз волосатоклеточного лейкоза необходимо подтверждать цитохимическим исследо-

ванием лимфоцитов на тартрат-устойчивую кислотную фосфатазу, которая выявляется в диффузной и диффузно-гранулярной форме во всех случаях заболевания. Этот вид кислой фосфатазы может выявляться и при других лимфопролиферативных заболеваниях, однако высокая активность тартрат-устойчивой кислой фосфатазы типична для волосатоклеточного лейкоза [9].

Иммунофенотип

Иммунофенотипирование лимфоцитов крови и/или костного мозга является обязательным, так как позволяет не только подтвердить диагноз волосатоклеточного лейкоза и отличить его от лимфоцитом селезенки, но и выделить вариантную форму волосатоклеточного лейкоза. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток

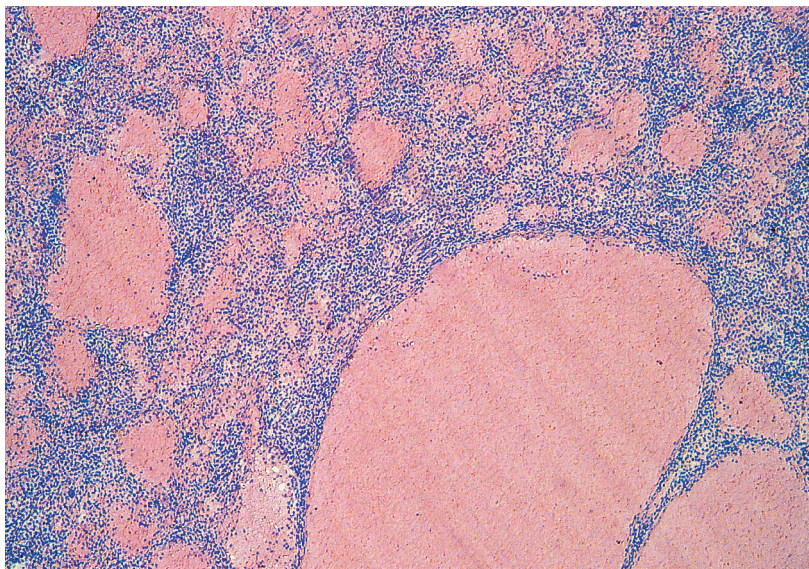


Рис. 94. Волосатоклеточный лейкоз. Гистологический срез селезенки (мал. ув.). Красная пульпа селезенки диффузно инфильтрирована опухолевыми клетками. Видны характерные для волосатоклеточного лейкоза множественные «кровяные озера».

Рис. 95. Волосатоклеточный лейкоз. Тот же препарат (б. ув.). Опухолевые клетки в селезенке мелкие, однотипные, имеют плотные ядра. Благодаря широкой цитоплазме клетки лежат разреженно.

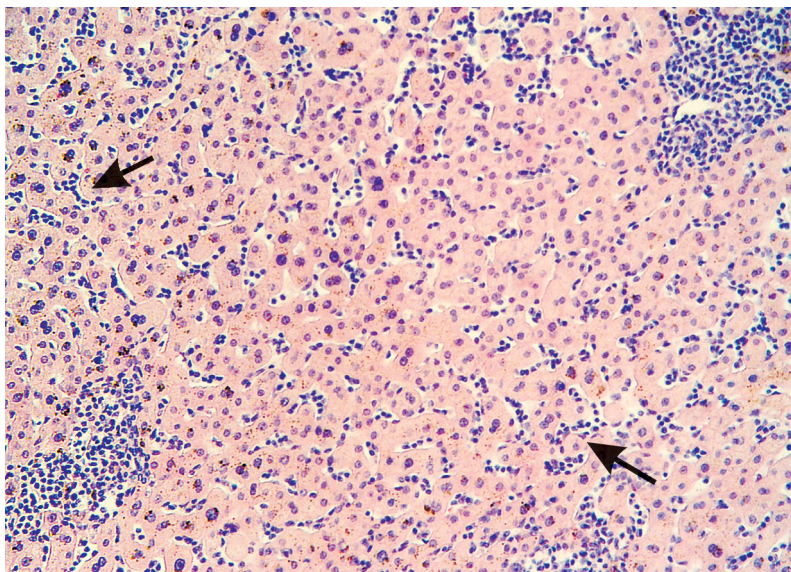
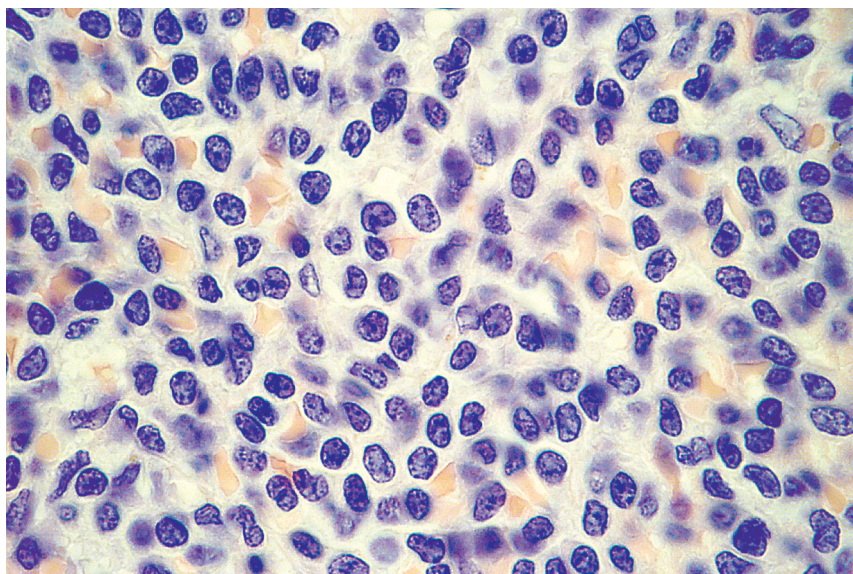


Рис. 96. Волосатоклеточный лейкоз. Гистологический срез биоптата печени (мал. ув.). Хорошо видна опухолевая инфильтрация синусоидов (отмечено стрелками). Имеются также небольшие очаги опухолевой инфильтрации неправильной формы.

позволяет обнаружить опухолевые клетки при волосатоклеточном лейкозе даже тогда, когда их содержание в крови не превышает нескольких процентов. Для волосатоклеточного лейкоза характерны экспрессия общих В-клеточных маркеров с сильной экспрессией CD19, CD20, CD22, CD79a, отсутствие экспрессии CD5, CD10, CD23, CD43, специфичной для него является выраженная экспрессия CD11c, CD25, CD103, FMC7 [10]. При исследовании иммунофенотипа волосатоклеточного лейкоза были выявлены редкие варианты с отсутствием экспрессии CD25 или CD103, а также случаи CD10+ волосатоклеточного лейкоза [11].

Цитогенетика

Какие-либо характерные цитогенетические нарушения, специфические для волосатоклеточного лейкоза, не найдены, тем не менее, примерно в 30–40% случаев выявляются перестройки 5-й хромосомы (трисомия, структурные перестройки 5q) [12]. Также встречаются делеция гена p53 и трисомия 12 хромосомы [13]. Интересно, что в большей части случаев волосатоклеточного лейкоза обнаруживается гиперэкспрессия циклина D1, но (в отличие от лимфомы из клеток мантийной зоны) не связанная с транслокацией t(11;14)(q13;q32) или перестройками гена BCL-1 [13].

Саркомная трансформация.

Саркомная трансформация волосатоклеточного лейкоза отмечается примерно в 5–10% случаев. В этой фазе утрачивается эффект ранее действенного лечения, прогрессируют анемия и тромбоцитопения, появляется выраженный лейкоцитоз, а в крови и костном мозге обнаруживаются омоложенные опухолевые клет-

ки (рис. 97–101). Этим изменениям часто сопутствуют прогрессирующая гепатоспленомегалия и лимфаденопатия. Первыми нередко увеличиваются забрюшинные лимфоузлы и лимфоузлы брюшной полости. Очаги опухолевой пролиферации могут появиться и в других ранее не вовлеченных органах и тканях.

Лечение

Лечение необходимо начинать с момента установления диагноза волосатоклеточного лейкоза, так как современная тактика лечения позволяет получать долгосрочные ремиссии, не требующие поддерживающей терапии, а долгое промедление с началом лечения чревато высоким риском фатальных инфекционных осложнений [14]. До появления α -интерферона и аналогов пуринов методом выбора была спленэктомия. В настоящее время спленэктомию при волосатоклеточном лейкозе выполняют лишь по индивидуальным показаниям (непереносимость других видов лечения, появление очагов саркомного роста в селезенке и т.п.) [15]. Начинать лечение волосатоклеточного лейкоза необходимо с препаратов α -интерферона, который не приводит в большинстве случаев к полной ремиссии, зато позволяет постепенно значительно сократить опухолевую инфильтрацию в костном мозге и селезенке и достичь нормализации или существенного улучшения показателей крови [16]. Таким образом, исчезает почва для инфекционных осложнений и значительно уменьшается риск развития агранулоцитоза при последующей химиотерапии. Важно то, что α -интерферон можно и нужно применять на фоне воспалительных инфекционных осложнений. После достижения частичной ремиссии на фоне

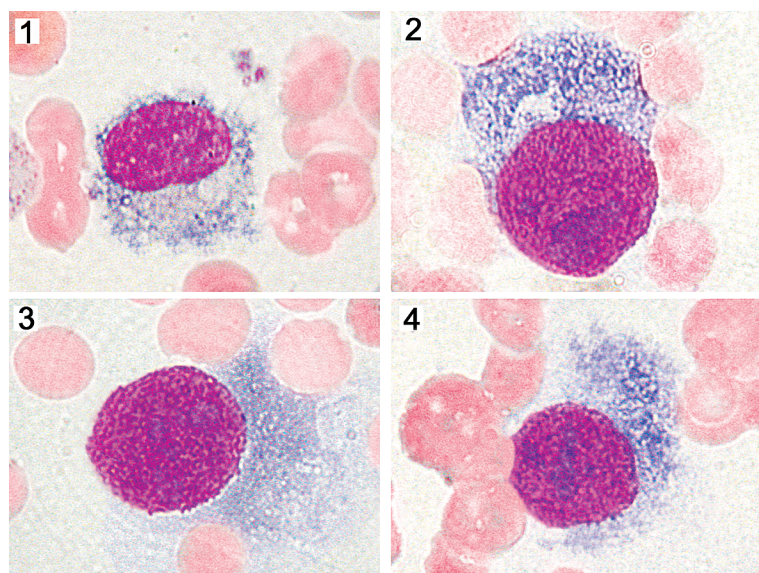


Рис. 97. Волосатоклеточный лейкоз в стадии саркомной трансформации. Саркомные клетки в пунктате костного мозга (имм.).

Состав опухоли в костном мозге полиморфен. Опухоль представлена клетками с волокнистым хроматином [1], а также крупными атипичными клетками с бластной структурой хроматина и множественными уродливыми ядрышками [2–4]. Наличие этих клеток свидетельствует о саркомной трансформации волосатоклеточного лейкоза.

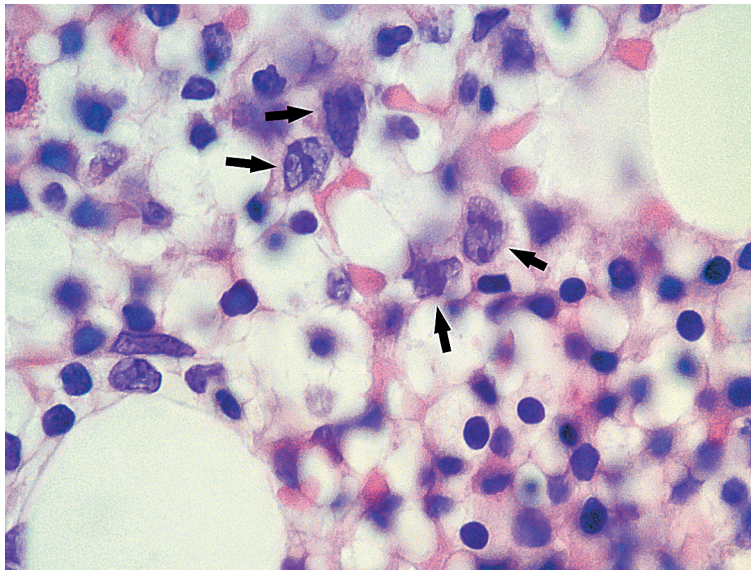


Рис. 98. Волосатоклеточный лейкоз в стадии саркомной трансформации. Гистологический срез костного мозга (б. ув.).
Выражен полиморфизм опухолевых клеток, видны крупные атипичные клетки с множественными ядрышками неправильной формы (отмечены стрелками).

Рис. 99. Волосатоклеточный лейкоз в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (б. ув.).
В этом поле зрения помимо крупных атипичных клеток о саркомной трансформации свидетельствуют многочисленные митозы (отмечены стрелками).

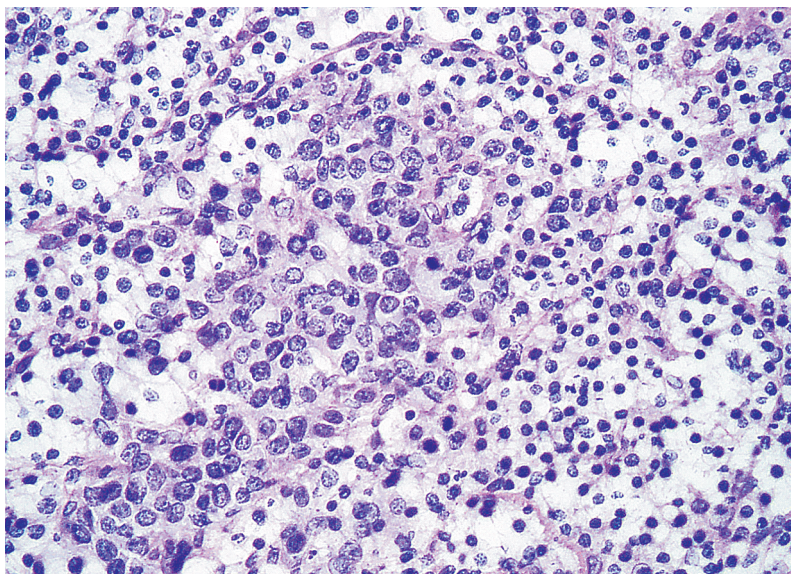
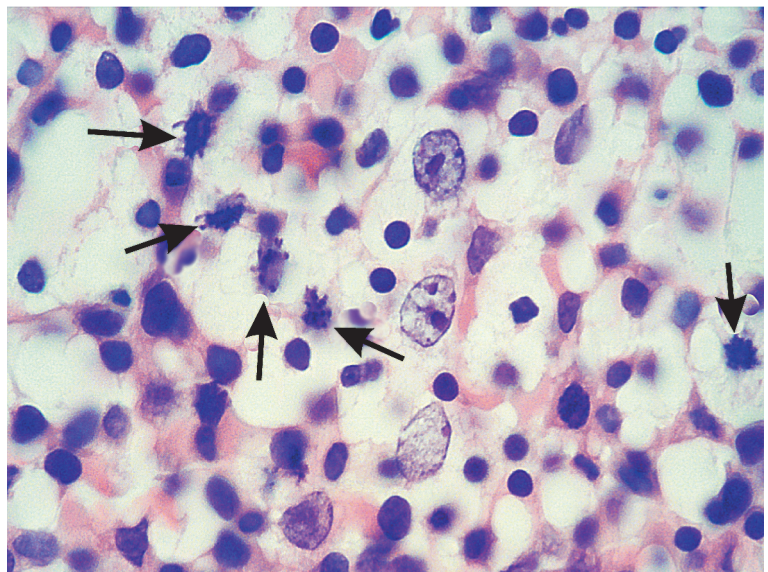


Рис. 100. Волосатоклеточный лейкоз в стадии саркомной трансформации. Замороженный срез ткани селезенки (мал. ув.).
На фоне мелкоклеточной инфильтрации в паренхиме селезенки виден очаг крупных клеток.

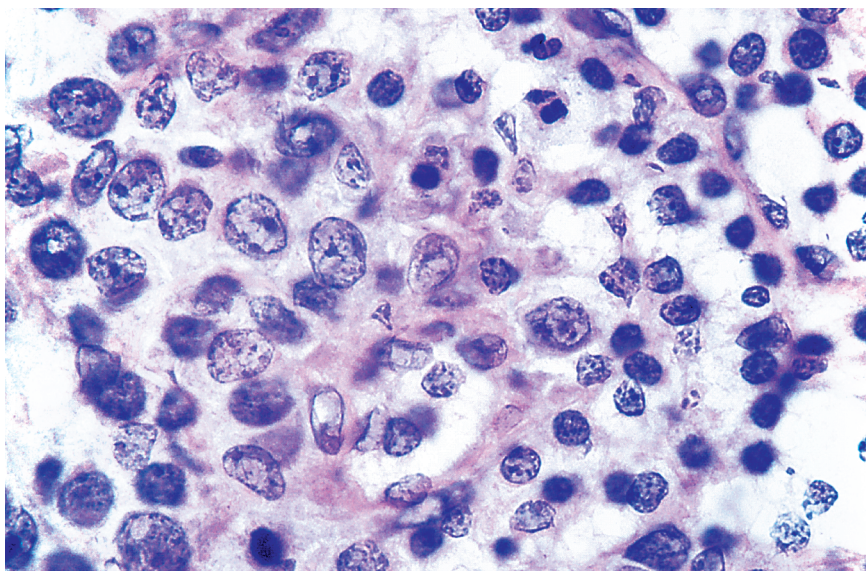


Рис. 101. Волосатоклеточный лейкоз в стадии саркомной трансформации. Замороженный срез ткани селезенки (б. ув.).

Опухолевые клетки в очаге имеют светлые ядра, множественные ядрышки.

применения препаратов α -интерферона проводится второй этап лечения – цитостатиками – аналогами пуринов (кладрибин или пентостатин). Наш десятилетний опыт лечения 150 больных волосатоклеточным лейкозом, 120 из которых получили комбинированное лечение α -интерфероном с последующим применением недельного курса кладрибина, показал, что при этом достигается длительная полная ремиссия у 80% больных и стойкая частичная ремиссия, не требующая поддерживающей терапии, у 18% больных [17]. Таким образом, терапия аналогами пуринов в 98% случаев заболевания позволяет достичь длительной ремиссии, не требую-

щей поддерживающего лечения [8, 19]. Менее чувствительны к лечению больные с массивной абдоминальной лимфаденопатией и с вариантной формой волосатоклеточного лейкоза (с лейкоцитозом). При развитии рецидива заболевания (в среднем через 5–7 лет после проведения курса химиотерапии кладрибином или пентостатином) повторное лечение по той же схеме также эффективно. При лечении рефрактерных и трансформированных в саркому форм волосатоклеточного лейкоза используются моноклональные антитела (анти-CD20, анти-CD22, анти-CD25), однако в целом это пока является нерешенной проблемой.

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Миеломная болезнь (множественная миелома)

Миеломная болезнь (множественная миелома, болезнь Рустицкого-Калера) – В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются клональные плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин (IgG, IgA, IgD, IgE) и легкие цепи (κλ). Впервые термин «множественная миелома» предложен J. Rustizky в 1873 г., а в 1889 г. это заболевание было описано Otto Kahler [1].

Эта опухоль встречается преимущественно у пожилых: средний возраст заболевших мужчин составляет 68 лет, женщин – 70 лет. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. Встречаемость в популяции – 3–4 случая на 100 тысяч населения в год.

Несмотря на принадлежность миеломной болезни к новообразованиям лимфатической системы, распространение опухоли в лимфоузлы нехарактерно. Скопления опухолевых клеток находятся преимущественно в костном мозге, лишь в редких случаях очаги плазмоклеточной пролиферации обнаруживаются в селезенке и печени. Чаще всего поражаются кости, содержащие деятельный костный мозг: позвонки, ребра, кости свода черепа, тазовые и бедренные, а также ключицы и лопатки. Пролiferация опухолевых клеток обуславливает появление болей в костях (оссалгии), остеопороз, остеолит, цитопению (преимущественно анемию) и гиперкальцемию. Разрушение костей приводит к патологическим переломам, в частности, к компрессионным переломам позвонков, которые могут осложниться нижним парапарезом. Течение миеломной болезни может сопровождаться полинейропатией (обусловленной процессами демиелинизации в связи с наличием антител против миелин-ассоциированного гликопротеина), почечной недостаточностью (миеломная почка, амилоидоз).

У 99% больных в сыворотке крови и/или в моче обнаруживается моноклональный белок (М-градиент), в 1% случаев секрета отсутствует. В зависимости от класса вырабатываемого иммуноглобулина выделяются следующие иммунохимические варианты миеломной болезни: IgG (>60% случаев), IgA (20–25% случаев), IgD и IgM, соответственно, 1% и 0,5% случаев. У 10–15% больных выявляется только белок Бенс-Джонса (легкие цепи иммуноглобулинов, чаще — κ-типа). В 1–2% случаев продуцируется два

моноклональных белка («биклональная» опухоль). У ряда больных имеется так называемая «тлеющая миелома», которая характеризуется длительным (иногда многолетним) стабильным течением без признаков нарастания опухолевой массы (оссалгий, цитопении, повышения уровня сывороточного и/или мочевого парапротеина).

Саркомная трансформация развивается лишь в небольшом проценте случаев, трансформация в острый плазмобластный лейкоз бывает крайне редко.

Моноклональная секреция обуславливает такие проявления заболевания, как синдром повышенной вязкости и хроническая почечная недостаточность. Парапротеинемия обычно сопровождается выраженным снижением продукции нормальных иммуноглобулинов и повышением восприимчивости к инфекциям.

Класс и тип секретируемых миеломными клетками Ig определяют иммунохимический вариант заболевания. Согласно иммунохимической классификации выделяют пять основных (наиболее часто встречающихся) форм множественной миеломы: IgG, IgA, IgD, IgE и Бенс-Джонса.

Диагноз миеломной болезни считается достоверным при наличии в пунктате костного мозга более 10% плазматических клеток (чаще атипичных или «миеломных», (рис. 102–104) и парапротеинемии и/или протеинурии Бенс-Джонса [2, 3, 4]. Поскольку пролиферация опухолевых клеток при миеломной болезни бывает не только диффузной, но и очаговой, одной пункции костного мозга для постановки диагноза может оказаться недостаточно.

Морфология плазматических клеток: клетки с плотным глыбчатым хроматином и эксцентричным расположением ядра, базофильной цитоплазмой, перинуклеарной зоной просветления. При миеломной болезни эти клетки имеют различную форму и размеры, цитоплазма может быть вакуолизирована. Встречаются двудерные клетки (рис. 106).

Иммунофенотип и характерные генетические нарушения [3, 4].

В большинстве случаев миеломные клетки коэкспрессируют антигены CD138, CD38 и CD79a, в то же время CD19 и CD20 на них отсутствуют. Кроме того миеломные клетки, как правило, коэкспрессируют антигены CD56/CD58. В процессе прогрессирования появляется и нарастает экспрессия антигена CD28. При-

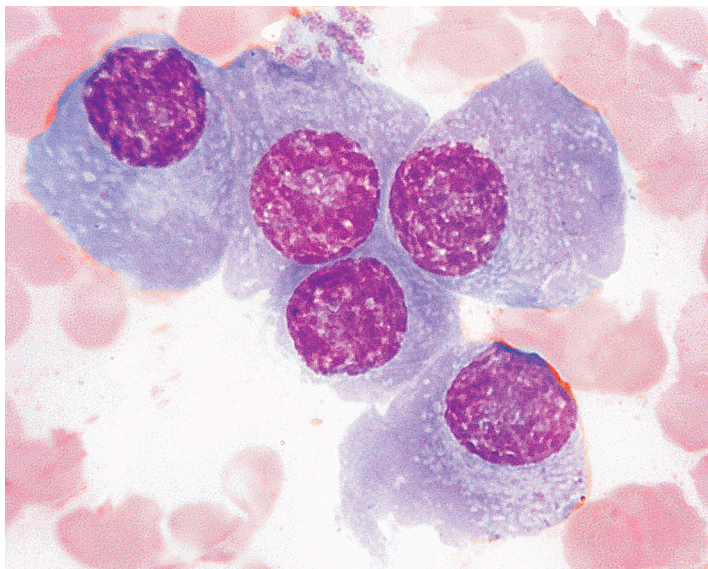


Рис. 102. Мазок костного мозга (имм.). Миеломные клетки с характерным эксцентричным расположением ядер.

Рис. 103. Мазок костного мозга (имм.). Аналогичная картина, обращает внимание наличие крупных, центрально расположенных ядрышек.

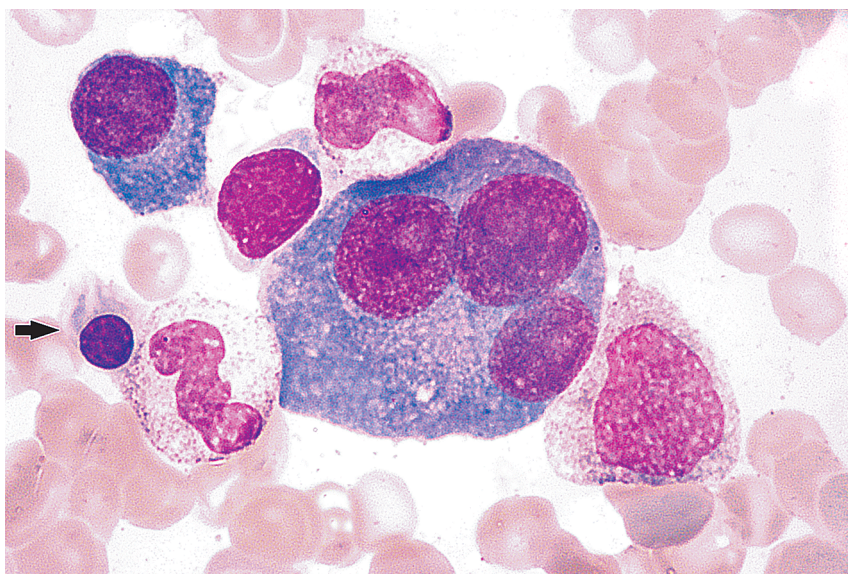
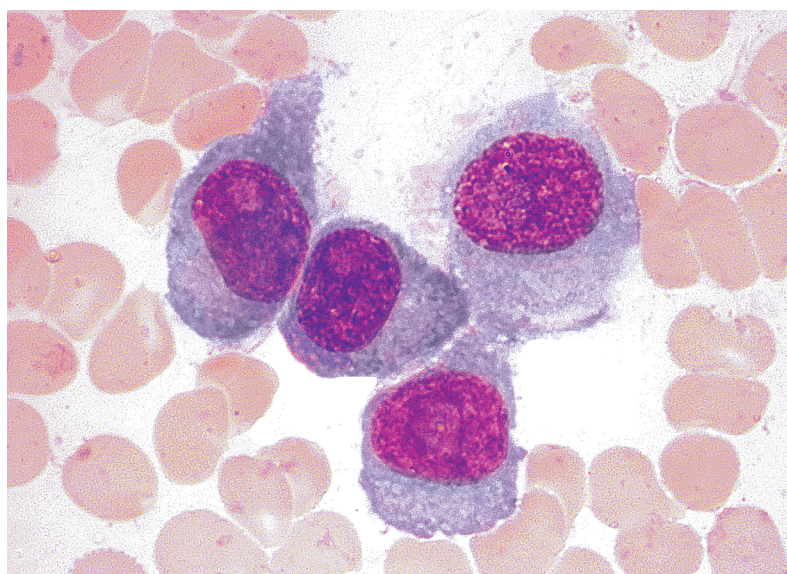


Рис. 104. Мазок костного мозга (имм.). Многоядерная миеломная клетка в окружении нормальных элементов костного мозга, среди которых виден оксифильный эритрокариоцит (отмечен стрелкой).

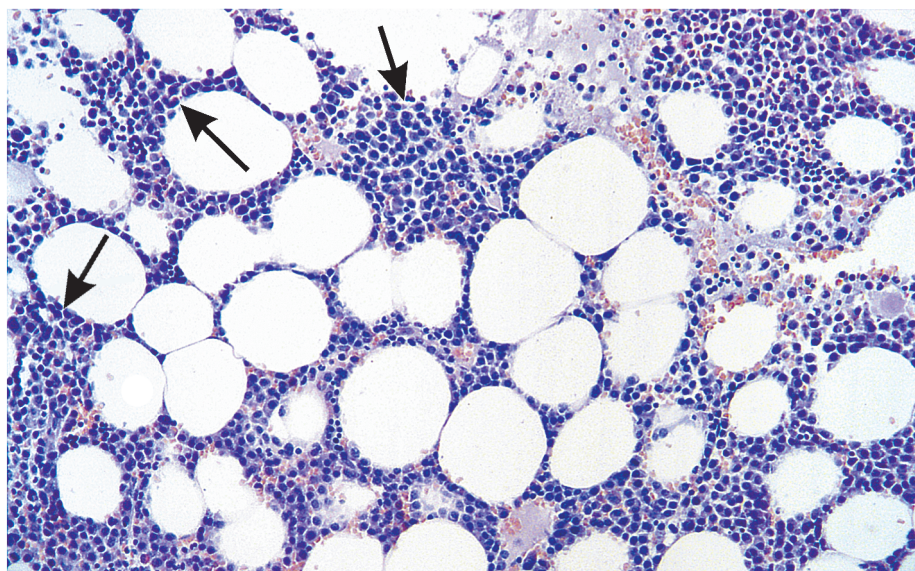
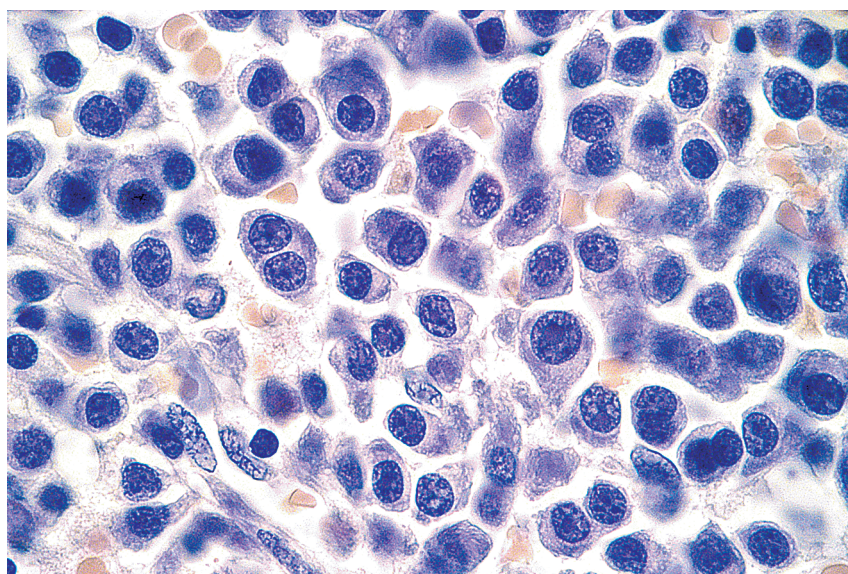


Рис. 105. Гистологический срез крошки костного мозга (мал. ув.). Среди остатков полиморфноклеточного костного мозга видны крупные скопления миеломных клеток (отмечены стрелками).

Рис. 106. Тот же препарат (б. ув.).

Видны крупные, частью двоядерные миеломные клетки с округлыми ядрами, расположенными эксцентрично. Цитоплазма миеломных клеток широкая, базофильная. В ядрах некоторых клеток просматриваются крупные округлые ядрышки.



мерно у трети больных с признаками прогрессирования опухоли выявляется гиперэкспрессия циклина D1. В редких случаях миеломные клетки несут миеломоноцитарные маркеры. Недавно у больных миеломной болезнью была обнаружена небольшая (<5%) популяция иммунологически зрелых В-клеток CD138-, принадлежащих к тому же клону, что и миеломные. Авторы полагают, что эти клетки являются родоначальными клетками миеломы (Matsui, 2003).

С помощью флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) структурные и количественные нарушения хромосомного набора обнаруживаются в 20–60% впервые выявленных случаев заболевания, а на стадии прогрессирования опухоли – в 60–70% случаев. Ни одно из этих нарушений не является специфичным для миелом-

ной болезни. Изменения кариотипа чаще всего выражаются в транслокациях (t)14q32, аномалиях 13q, моносомии 13 или делеции 13q, перестройке 11q13, транслокациях (t) 11;14 и q13;q32, делеции 17p. Самый неблагоприятный прогностический кариотип – моносомия по 13-й хромосоме, делеция 13q, перестройка 11q13 [5]. Транслокация t(11;14)(14q32) с гиперэкспрессией циклина D1 встречается примерно в 5% случаев миеломной болезни, прогностически более благоприятна (особенно при интенсивном лечении).

Общие принципы лечения

С учетом особенностей миеломной болезни лечение носит комплексный характер. Наряду с собственно противоопухолевой терапией (курсы полихимиотерапии по программам MP, M-2,

VAD, лучевая терапия) широко применяются ортопедические приемы, хирургические восстановительные операции, а также мероприятия по устранению и предупреждению метаболических нарушений и проявлений вторичного иммунодефицита. В отсутствие клинической симптоматики, цитопении и нормальной функции почек лечение не начинают. В настоящее время широко применяют ингибитор протеосом – бортезомиб (велкейд). Показанием к началу противоопухолевой терапии служат вышеперечисленные признаки нарастания опухолевой массы. Выбор метода лечения миеломной болезни определяется стадией заболевания, данными цитогенетического исследования, а также характером и тяжестью имеющихся осложнений [3, 6].

Больным, у которых отсутствуют соматические нарушения, проводится двухэтапная высо-

кодозная ПХТ с аутотрансплантацией стволовых клеток периферической крови.

Миеломная болезнь в стадии саркомной трансформации

Характеристика этапа заболевания. Общее состояние больных резко ухудшается, нарастает похудание, появляется потливость и лихорадка без определенных очагов инфекции. Отмечается ускоренный рост опухоли в каком-либо ее очаге, при этом сам очаг становится плотным. Характерно прорастание опухоли в мягкие ткани, появление метастазов во внутренние органы и мозговые оболочки, а также нарастающая цитопения. Грубо меняется морфология опухолевых клеток, нередко с развитием выраженного полиморфизма (рис. 145-2). Иногда трансформация проявляется прекращением секретиции моноклонального белка.

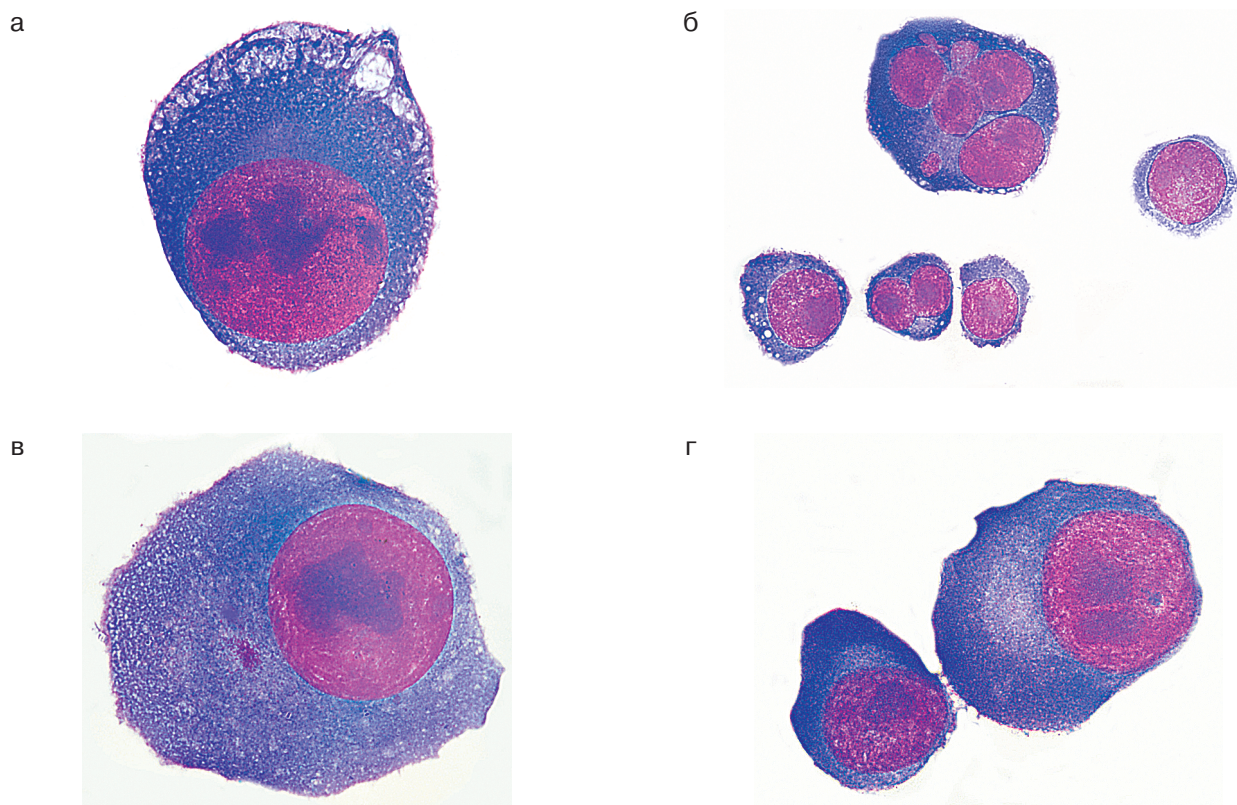


Рис. 107. Пунктат мягкотканного образования (имм.).

На серии снимков представлены атипичные клетки, полученные при пункции мягкотканного образования у больного с миеломной болезнью в стадии саркомной трансформации.

Представленный случай иллюстрирует крайнюю степень анаплазии опухолевых клеток (среди клеток практически нет двух одинаковых, имеются гигантские, в том числе и многоядерные формы; резко выражен атипизм ядрышкового аппарата). Хроматин отдельных клеток имеет бластную структуру).

Лимфоплазмочитарный лейкоз (макроглобулинемия Вальденстрема)

Хронический сублейкемический В-клеточный лимфолейкоз, морфологически представленный лимфоцитами, плазмочитами и всеми переходными формами клеток и характеризующийся продукцией IgM. [1]. Отмечается умеренный лимфатический лейкоцитоз. Клиническая картина, характер лимфаденопатии, органопатология – аналогичны таковым при прогрессирующей форме хронического лимфолейкоза. Единственное отличие состоит в секреции моноклонального иммуноглобулина IgM.

Эту болезнь впервые в 1944 г описал шведский врач Ян Вальденстрем. В нашей стране первые сообщения о болезни принадлежат М.С. Дульцину и Ю.И. Лорие (1958 г.) [2].

При моноклональной секреции IgM возможно развитие синдрома повышенной вязкости крови, неврологической симптоматики.

Макроглобулинемия Вальденстрема встречается очень редко – показатель заболеваемости мужчин 0,34; женщин – 0,17 на 100 000 населения в год. Средний возраст 63 года.

Первыми и ведущими проявлениями являются синдром повышенной вязкости и геморрагический синдром.

В крови – умеренный лимфатический лейкоцитоз (рис. 108), постепенно развивается анемия, РОЭ может увеличиваться до 30 мм/час. В целом, клиническая картина определяется лейкемической лимфоидной пролиферацией в костном мозге (рис. 109–111), печени, селезенке, лимфатических узлах и наличием в сыворотке крови IgM и нередко белка BJ в моче [3].

Характерные генетические нарушения

При макроглобулинемии Вальденстрема и при других зрелоклеточных опухолях с плазмочеточной дифференцировкой примерно в половине случаев активирован ген РАХ-5 на 9-й хромосоме, кодирующий белок, который является специфичным активатором В-лимфоцитов. Активация РАХ-5 происходит либо в результате перестройки гена, либо вследствие транслокации t(9;14)(p13;q32), благодаря которой ген РАХ-5 сливается с геном, кодирующим тяжелые цепи иммуноглобулинов [4].

Общие принципы лечения лимфоплазмочитарного лейкоза аналогичны таковым при прогрессирующей форме хронического лимфолейкоза [5]. При повышенной вязкости применяется плазмаферез.

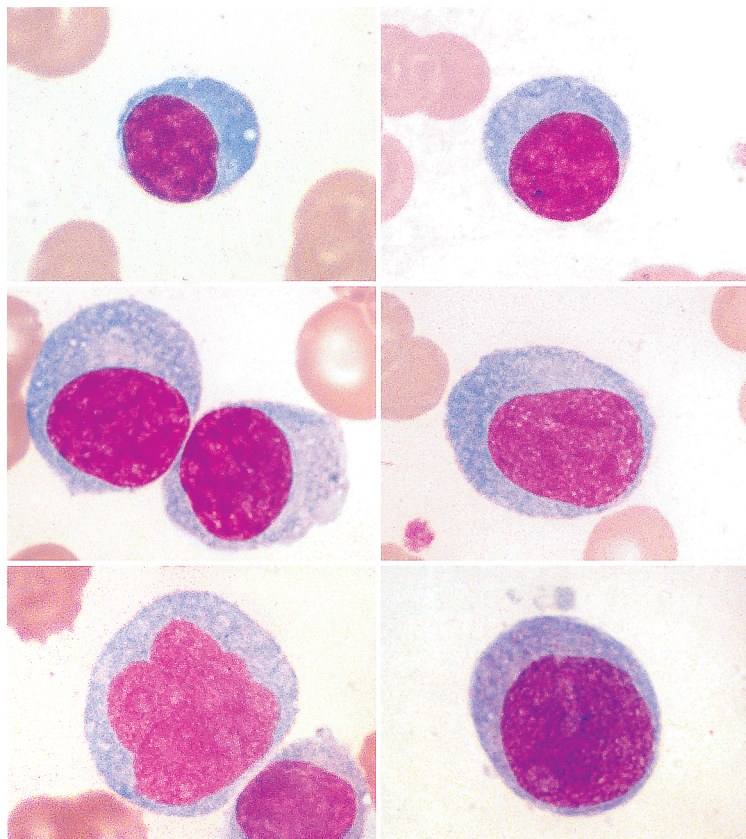


Рис. 108. Мазок крови (имм.).

У данного больного в крови имеются все переходные формы опухолевых клеток – от морфологически зрелых лимфоплазмочитов (верхний ряд) к бластам (нижний ряд). Диаметр морфологически зрелых лимфоплазмочитов равен примерно 12 мкм, цитоплазма синевато-фиолетовая без отчетливого перинуклеарного просветления и без зернистости. Ядро имеет все черты зрелой клетки с глыбчатой структурой хроматина (по типу «гор и долин»), располагается эксцентрично.

В представленном случае наличие опухолевых клеток с бластной структурой хроматина и разновеликими ядрышками неправильной формы свидетельствует о произошедшей саркомной трансформации.

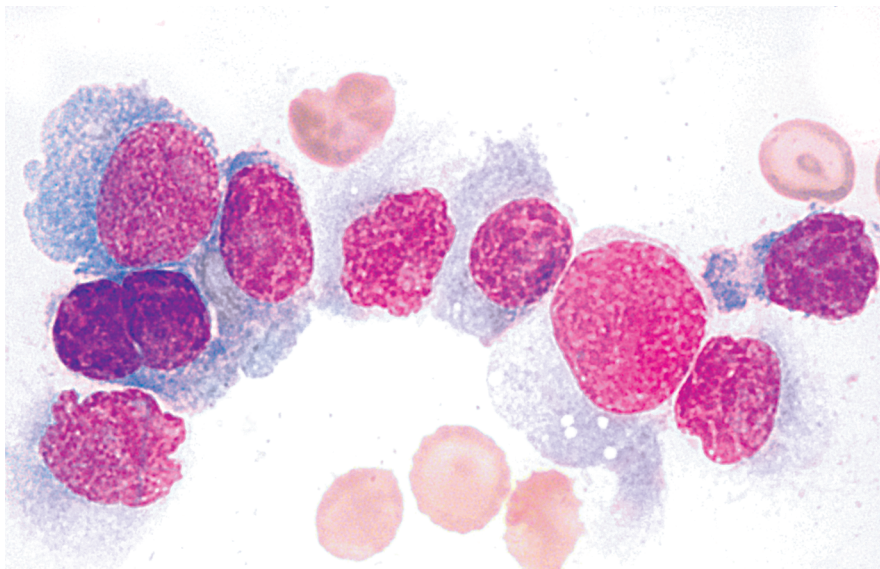


Рис. 109. Мазок костного мозга (имм.).

Состав опухоли полиморфный: наряду с одноядерными морфологически зрелыми лимфоплазмочитами в костном мозге присутствуют атипичные клетки с бластной структурой хроматина и крупными, неправильной формы ядрышками.

Рис. 110. Гистологический срез костного мозга (мал. ув.). Костный мозг гиперплазирован, опухолевая инфильтрация носит диффузный характер.

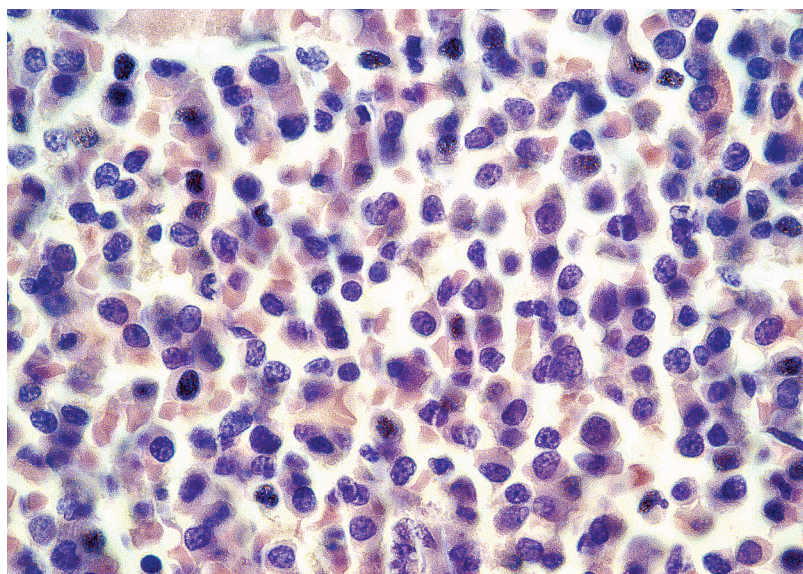
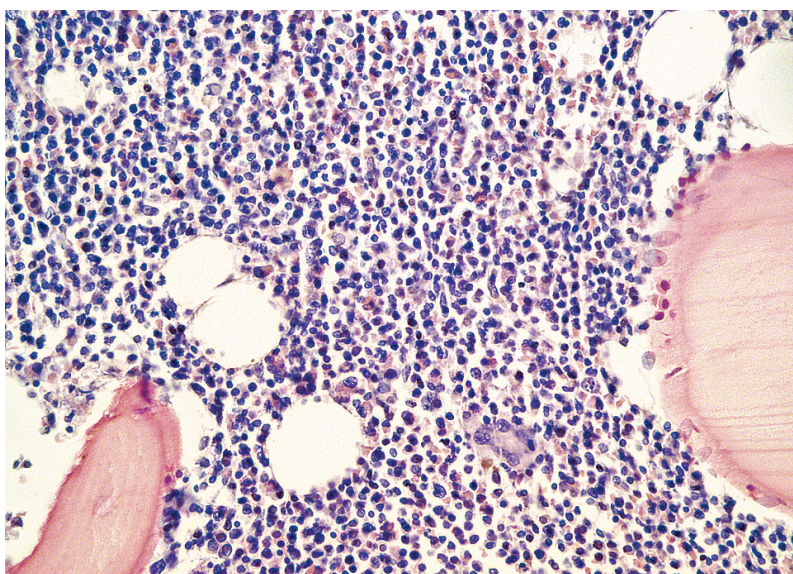


Рис. 111. Гистологический срез костного мозга (б. ув.).

Ядра опухолевых клеток плотные, имеют неправильную форму, часто располагаются эксцентрично, цитоплазма широкая.