

Лекция № 15

Лимфомы.

Доц. Волошин В. В.

A stylized, layered mountain range graphic in shades of teal and blue, located at the bottom right of the slide.

Опухоли лимфоидной ткани - **ЛИМФОМЫ**

**клональная пролиферация
лимфоидных клеток
различной степени зрелости
в пределах одного органа.**

- ◆ Две трети лимфом возникают в лимфатических узлах, которые увеличиваются в размерах (более 2 см).

Их называют *НОДАЛЬНЫМИ*

- ◆ Остальные - **ЭКСТРАНОДАЛЬНЫЕ** локализуются в селезенке, коже, желудке, кишечнике, средостении, головном мозге и пр.).
- ◆ Плазмоклеточные опухоли (плазмоцитомы – миеломы) чаще всего локализуются в костях (миеломная болезнь).

Классификация лимфом

- ◆ Лимфома ХОДЖКИНА
- ◆ Неходжкинские лимфомы:
 - В – клеточные,
 - Т – клеточные,
 - Другие

REAL классификация /Revised European, American Classification of Lymphoid Neoplasm\ 2002 г. разработана для определения тактики лечения и прогноза

- ◆ Она отражает:
- ◆ клинические особенности,
- ◆ гистологические и цитологические признаки,
- ◆ Иммуногистохимическую и
- ◆ генетические характеристики.

Антигены иммунных клеток, выявляемые иммуногистохимически (с помощью моно- и поликлональных антител)

- ◆ Т – лимфоциты – CD 1 – 8
- ◆ В – лимфоциты – СВ 10, 19 -23
- ◆ Моноцитарно – макрофагальные элементы - CD 13 -15, 23
- ◆ NK – клетки – CD 16, 56
- ◆ Стволовые клетки - CD 34
- ◆ Маркер активированных клеток - CD 30
- ◆ ОЛА - CD 45

Общая характеристика лимфом

- ◆ По иммунофенотипу все лимфомы можно разделить на 4 категории:
 - ◆ а) из незрелых В - клеток (предшественников В лимфоцитов);
 - ◆ б) из зрелых В – лимфоцитов (периферические В - клеточные лимфомы);
 - ◆ в) незрелых Т - клеток (предшественников Т –лимфоцитов);
 - ◆ г) из зрелых Т - лимфоцитов и НК - клеток (периферические Т – клеточные и НК – клеточные лимфомы).

- ◆ 80 - 85% лимфоидных неоплазм – В – клеточного происхождения, остальные – Т клеточные.
- ◆ У взрослых чаще всего встречаются фолликулярная лимфома, анпластическая крупноклеточная В лимфома, лимфоцитарная лимфома и миелома (плазмоцитома).
- ◆ У детей и молодых людей чаще всего встречаются лимфобластная лимфома и лимфома Burkitt.
- ◆ 70% лимфом детского возраста – пре Т клеточные.

- ◆ При лимфоидных неоплазмах часто наблюдаются нарушения со стороны иммунной системы – иммунодефициты со склонностью к развитию инфекционных осложнений и аутоиммунные нарушения.
- ◆ Лимфомы у ВИЧ – инфицированных больных вторя по частоте опухоль. 12- 16% больных в стадии СПИД умирают от лимфом имеющих экстранодальную локализацию (ЖКТ, ЦНС, печень, костный мозг.
- ◆ Риск развития лимфомы у больных СПИДом в 100 раз выше чем в популяции в целом.

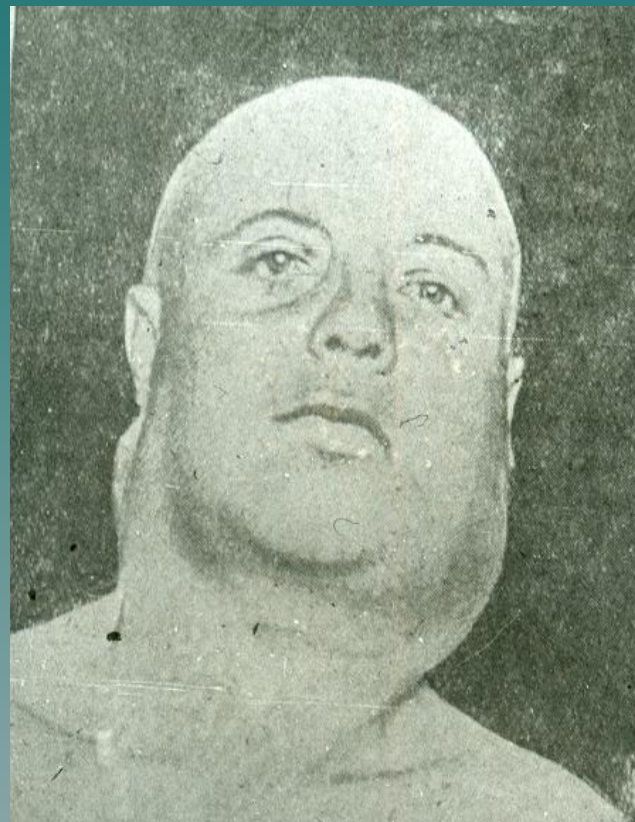
- ◆ Все лимфомы потенциально злокачественны, но среди них можно выделить высоко - , умеренно - и низкодифференцированные (анапластические) опухоли.
- ◆ Все лимфомы распространяются по кровотоку по кровеносным органам (лимфатические узлы, тимус, селезенка костный мозг).
- ◆ В поздних стадиях может наблюдаться лейкоемизация (генерализация процесса), поэтому больным проводят системную химиотерапию.

Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз – ЛГМ)


- ◆ Составляет до 1% всех опухолей, часто встречается у детей и лиц молодого возраста.
- ◆ Средний возраст больных – 32 года.
- ◆ Часто поражает одну группу лимфатических узлов и распространяется по анатомическому продолжению. Экстранодальная локализация встречается редко.

Лимфома Ходжкина

- ◆ Поражение лимфатических узлов шеи с 2-х сторон

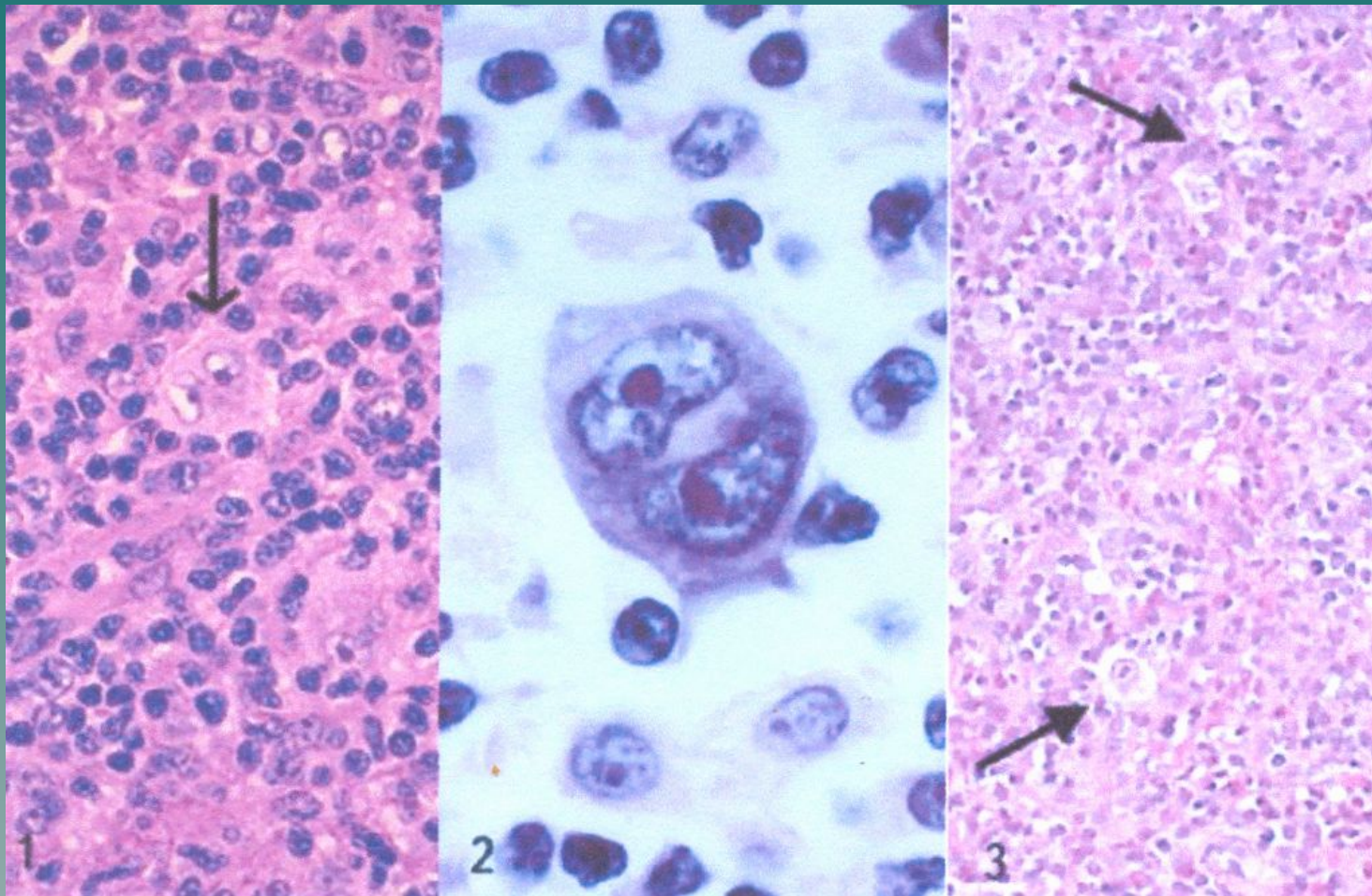


Клинические признаки

- ◆ Перемежающаяся гипертермия
 - ◆ Потоотделение
 - ◆ Кожный зуд
 - ◆ Снижение массы тела
 - ◆ Синдром сдавливания прилежащих органов
 - ◆ Анемия
 - ◆ Лейкоцитоз
 - ◆ Эозинофилия
 - ◆ Увеличение СОЭ
- 

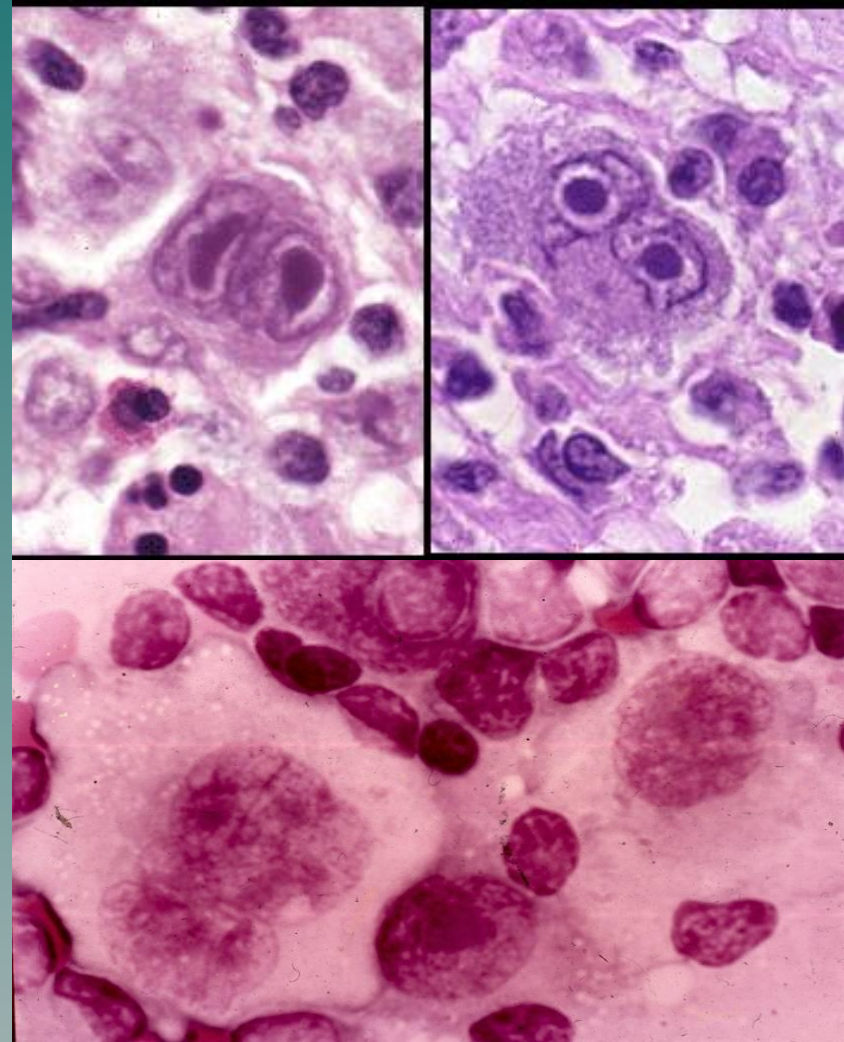
- ◆ Морфологически характеризуется присутствием неопластических гигантских клеток Березовского – Рид – Штернберга, которые сочетаются с реактивными лимфоцитами, гистиоцитами, гранулоцитами, эозинофилами.
- ◆ Неопластические клетки составляют лишь 1 -5% всей клеточной массы.

Лимфома Ходжкина



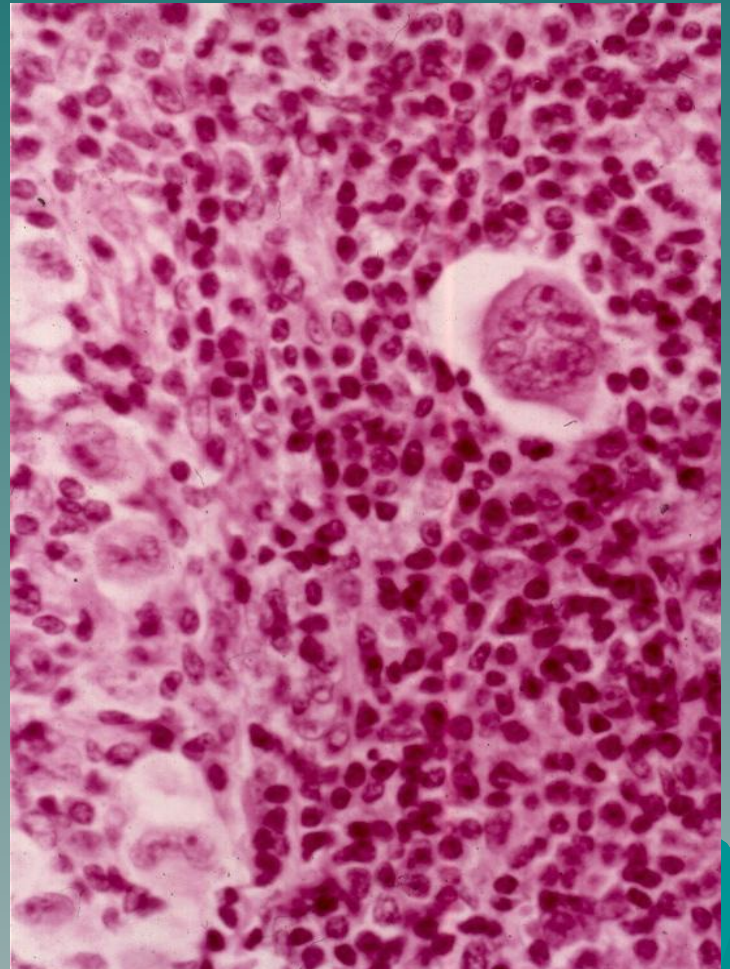
Разновидности клеток БШР – мононуклеарные варианты, лакунарные клетки, клетки типа зерен popcorn и др.

- ◆ **Диагностические клетки с зеркальными ядрами в виде глаз совы, экспрессирующие CD 15; CD30**
- ◆ **Клетки типа кукурузных зерен (popcorn cells), экспрессирующие CD20; CD30**




Лимфома Ходжкина

- ◆ На фоне лимфоцитов эпителиоидные клетки и многоядерная клетка Березовского-Штернберга-Рида «монеты на блюдце»

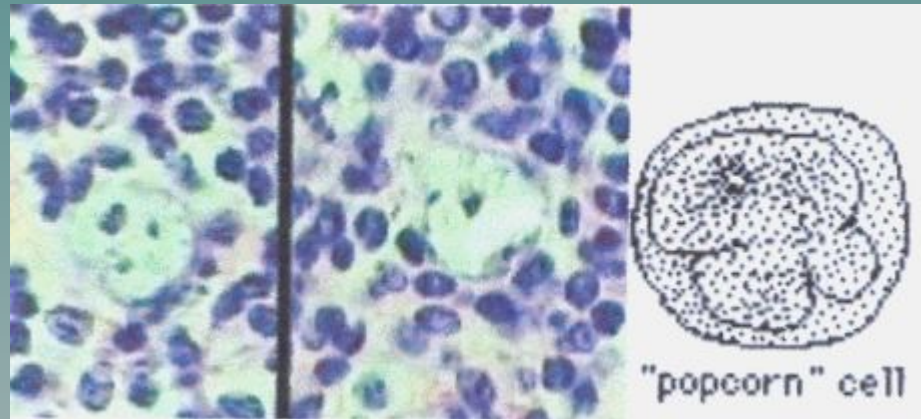
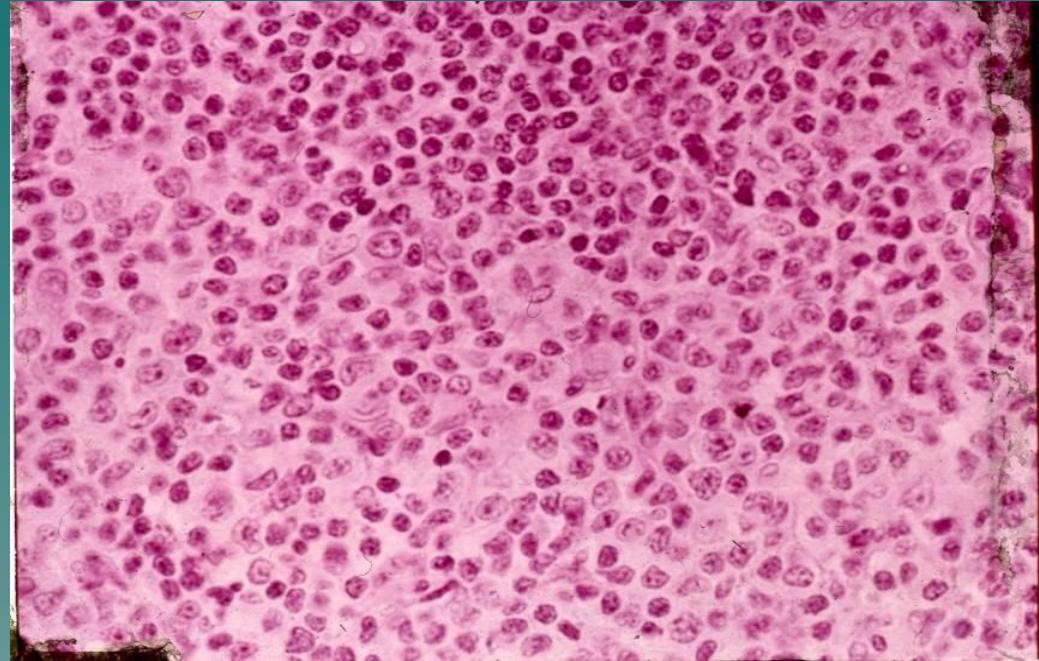


Гистологическая классификация лимфомы Ходжкина

- ◆ С преобладанием лимфоидной ткани;
 - ◆ Нодулярный склероз;
 - ◆ Смешанноклеточный вариант;
 - ◆ Лимфоидное истощение.
- 

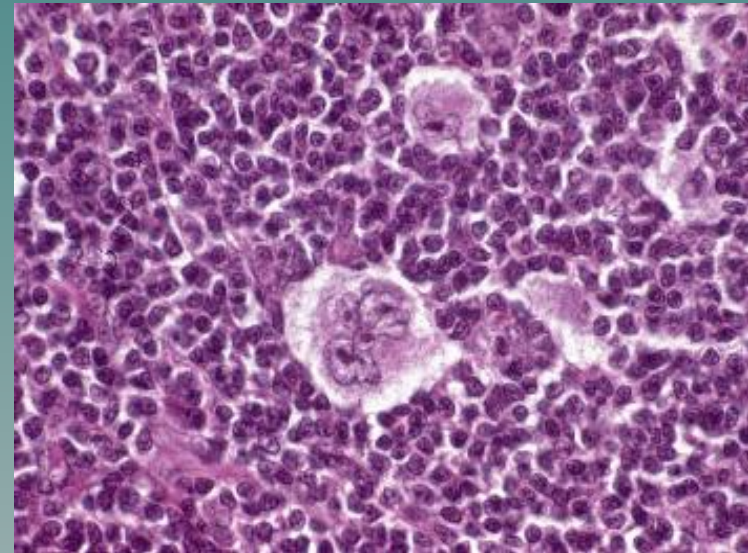
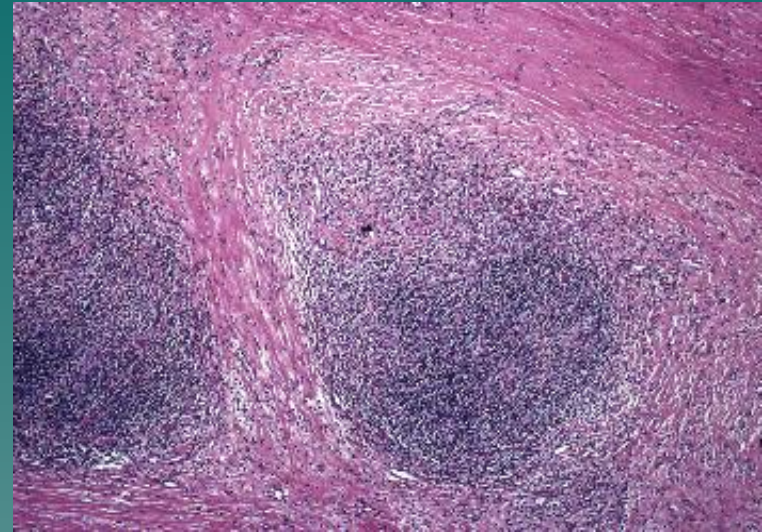
Вариант лимфоидного преобладания

- Среди лимфоцитов и гистиоцитов L&H клетки «кукурузных зерен» (popcorn cells)



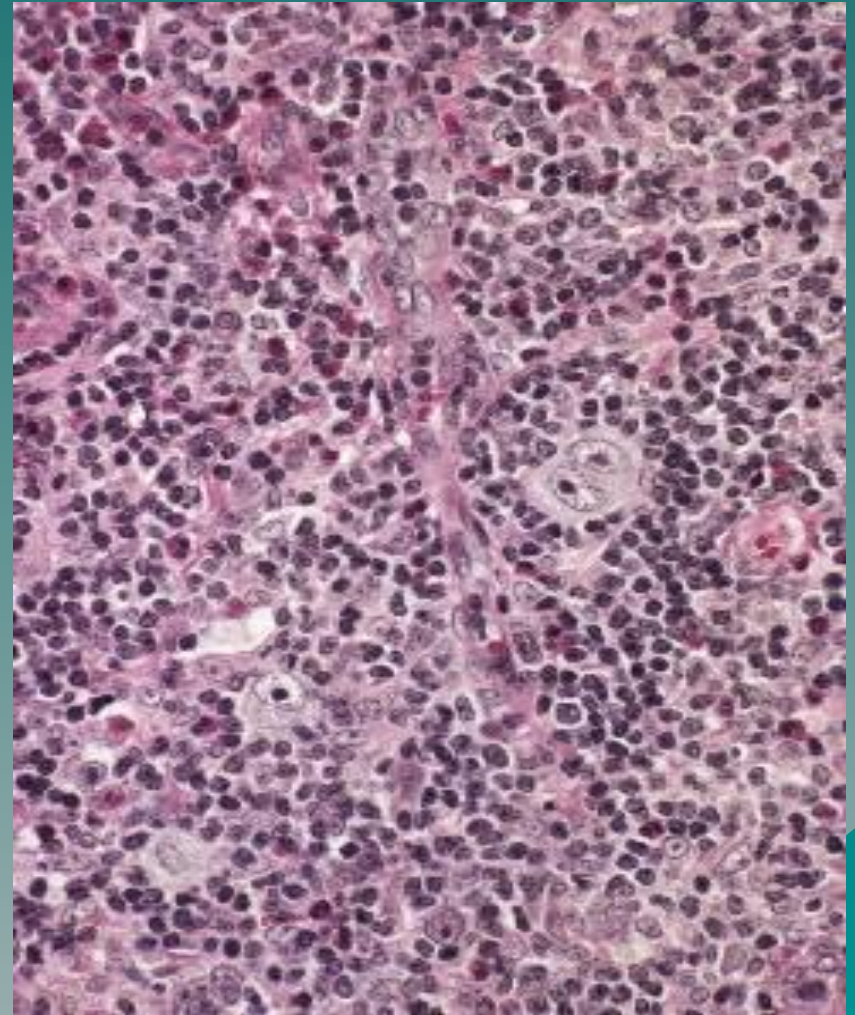
Нодулярный склероз

- ◆ Разрастание соединительной ткани вызывает фрагментацию опухолевого инфильтрата и формирует кольцевидные структуры.
- ◆ Лакунарные клетки среди лимфоцитов и гистиоцитов



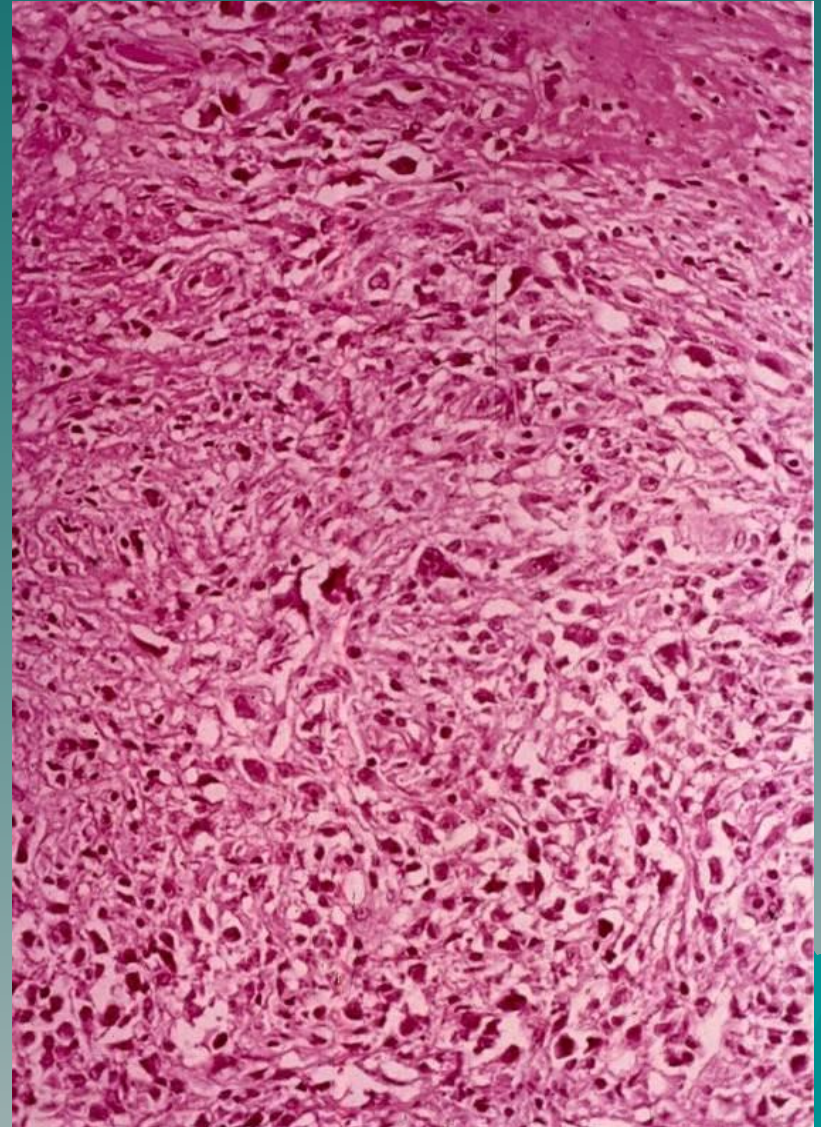
Смешанно- клеточный вариант

- ◆ На фоне лимфоцитов и эозинофильных лейкоцитов макрофаги, клетки Ходжкина и Березовского – Штернберга-Рида



Лимфоидное истощение

- ◆ Атрофия лимфоидной ткани
- ◆ На фоне склероза атипичные клетки опухоли



Лимфома Ходжкина

- ◆ Поражение брыжеечных лимфатических узлов



Лимфома Ходжкина

- ◆ «Порфирированная селезенка»
- ◆ Белые участки опухолевой ткани и склероза чередуются с желтыми очагами некроза и бурыми зонами гемосидероза




Лимфома Ходжкина

- ◆ Некротическая ангина
- ◆ Диффузное увеличение всех групп лимфатических узлов



Клинические стадии лимфомы Ходжкина

- I** - Поражение лимфатических узлов одного региона (1) или одного органа или места.
 - II** – Поражение лимфатических узлов двух и более регионов по одну сторону диафрагмы (только выше или ниже).
 - III** – Поражение групп лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, включая селезенку.
 - IV** – Множественное и диссеминированное поражение экстралимфатических органов и тканей, например печени или костного мозга.
- 

Лимфома Ходжкина

- ◆ Поражение шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов
- ◆ III - стадия

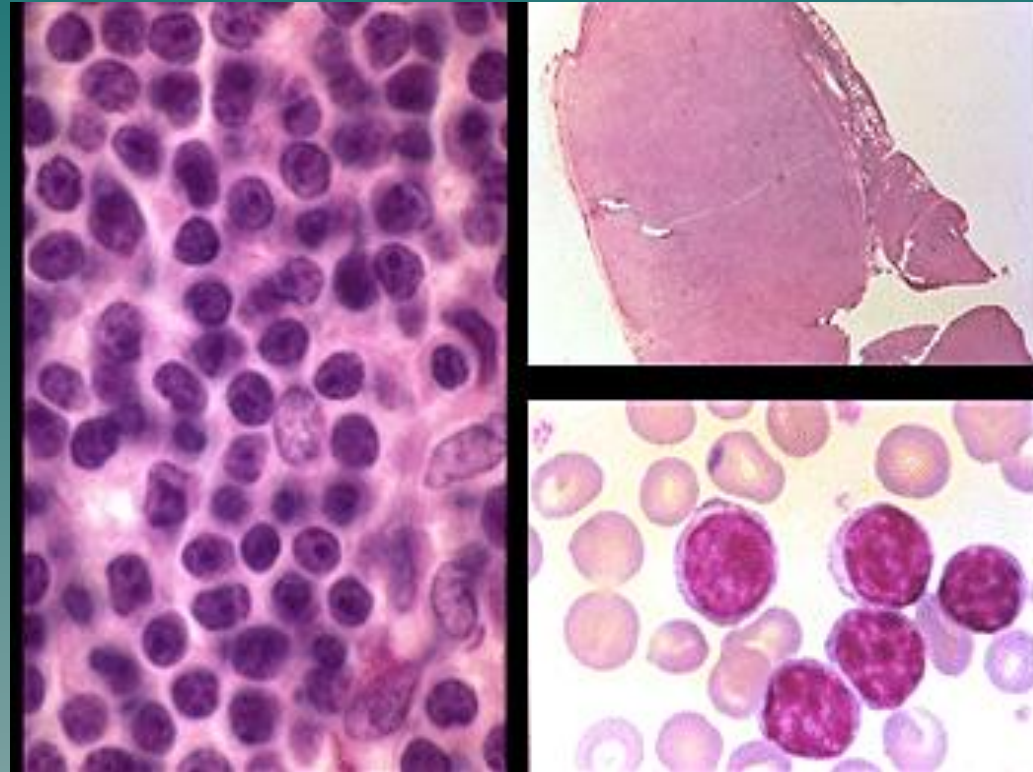


Осложнения и причины смерти больных с лимфомой Ходжкина

- ◆ Сдавление опухолью прилежащих органов:
 - гортани и трахеи – удушье;
 - bronха – ателектаз – пневмония;
 - воротной вены – асцит;
 - желчных протоков – механическая желтуха;
 - мочеточников – гидронефроз.
- ◆ Поражение костного мозга:
 - анемия – гипоксия – жировая дистрофия миокарда
 - печени, почек;
 - тромбоцитопения – геморрагический синдром
- ◆ Иммунодефицит – вирусные, бактериальные, грибковые инфекции, сепсис, опухоли

Лимфоцитарная лимфома

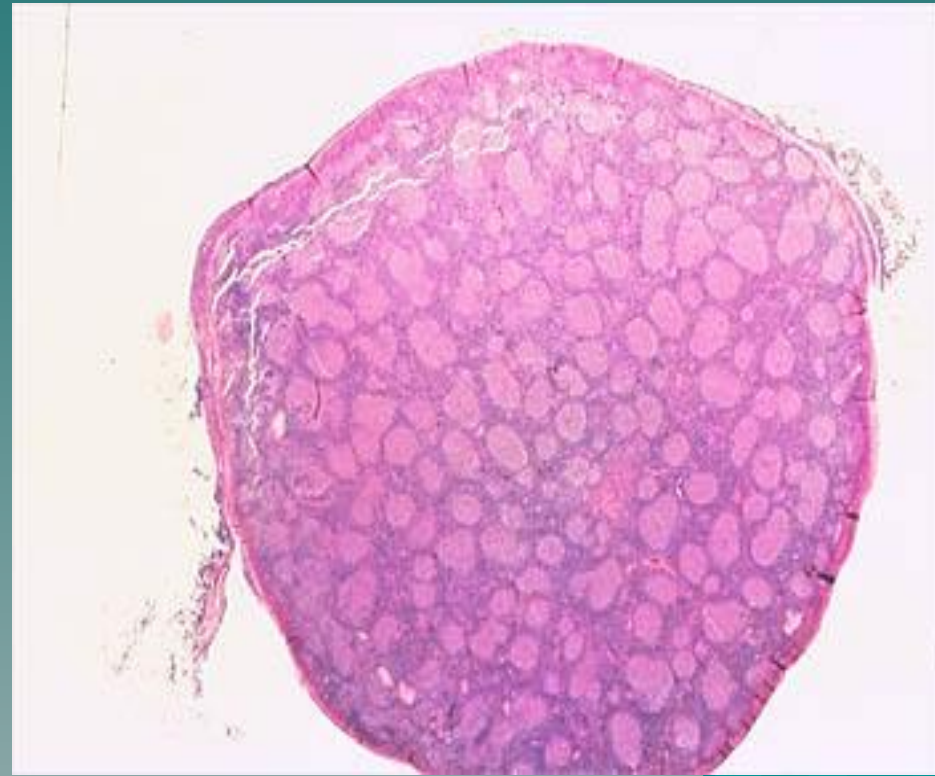
- ◆ Лимфома взрослых низкой степени злокачественности
- ◆ Опухоль из мелких лимфоцитов и пролимфоцитов, образующих центры пролиферации.



Трансформируется в В –клеточную лейкемию

Фолликулярная лимфома

- ◆ В лимфатическом узле большое количество лимфоидных фолликулов, расположенных беспорядочно

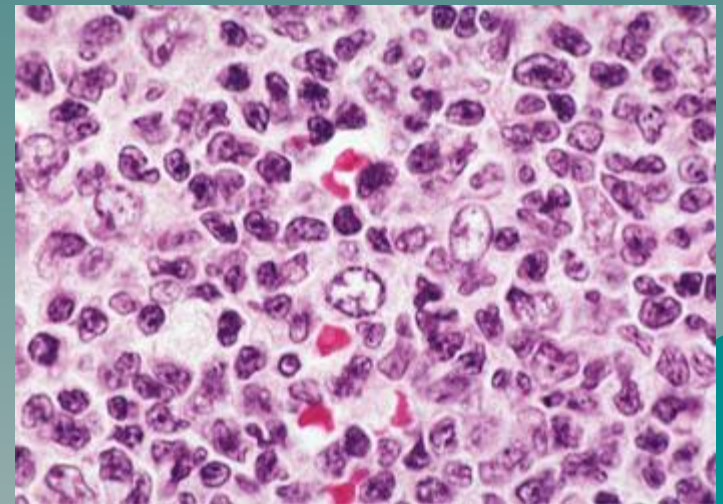
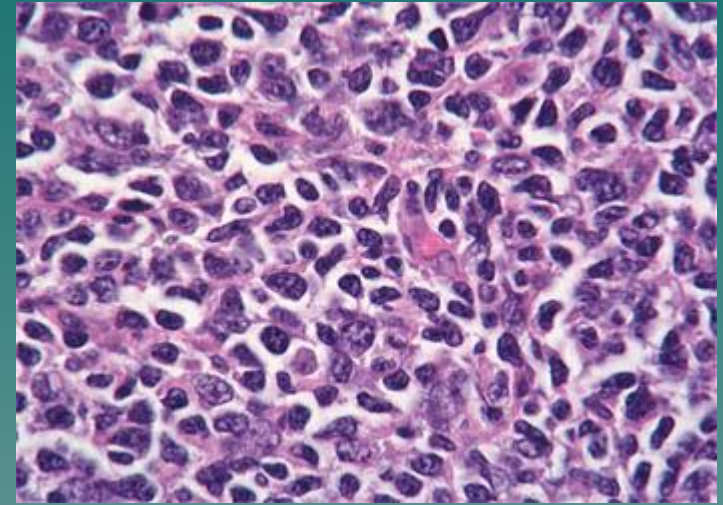


Фолликулярная лимфома

- ◆ Опухоль развивается из В – клеток фолликулярного центра.
Центроциты и центробласты могут находиться в разных пропорциях.
- ◆ Они экспрессируют CD19-20
- ◆ Хромосомная транслокация t (14; 18) ведет к образованию онкогена bcl-2 (блокада апоптоза).

Фолликулярная лимфома

- ◆ Преобладают центроциты
- ◆ Преобладают центробласты

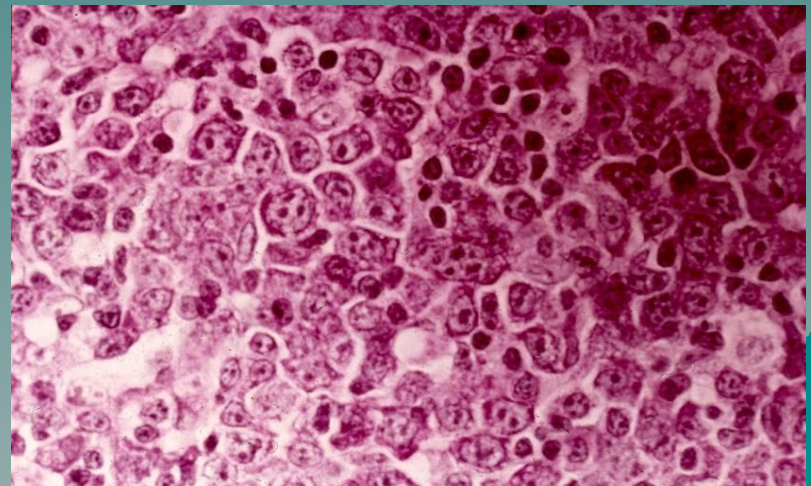
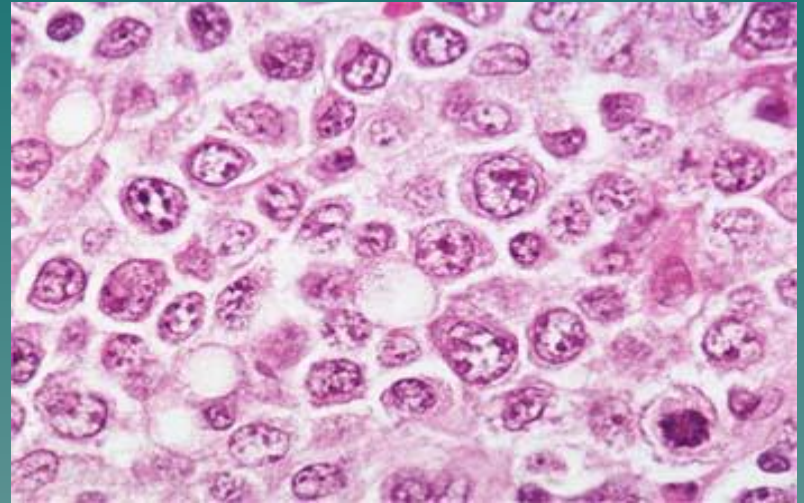


Фолликулярная лимфома

- ◆ Самая частая лимфома у взрослых (40% - наблюдений)
- ◆ Первично поражение лимфатических узлов, затем могут вовлекаться селезенка, костный мозг, возможна трансформация в диффузную крупноклеточную В - клеточную лимфому.
- ◆ Длительность болезни 3 -7лет.

Диффузная крупноклеточная В –клеточная лимфома

- ◆ Опухолевые клетки 2 типов
- ◆ Диффузно растущие крупные В –центробласты из герменативного центра.
- ◆ Преобладание иммунобластов с крупными ядрышками

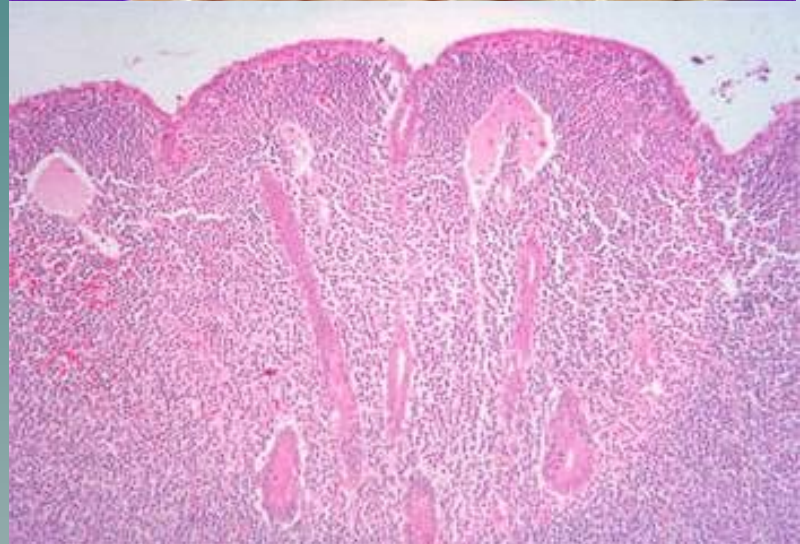


Диффузная крупноклеточная В –клеточная лимфома

- ◆ В эту агрессивную опухоль трансформируются 50% всех лимфом
- ◆ Экспрессия CD19, CD20 и CD79a; IgM, IgG.
- ◆ t(14;18)
- ◆ Доказано участие в развитии опухоли вирусов Эпштейна-Барра (EBV) и герпеса 8 типа(HHV-8).
- ◆ Средний возраст больных 60 лет.
- ◆ В 15% случаев болеют дети, чаще девочки, у которых поражается средостение, органы брюшной полости, ЦНС.
- ◆ Чаще поражаются лимфатические узлы, реже лимфоидный аппарат кишечника, кожа, кости, глоточное кольцо Вальдейера.

Мальт лимфома желудка

- ◆ В-клеточная лимфома из лимфоидной ткани слизистых оболочек (слюнные железы, ЖКТ, легкие, молочная железа, орбита).
- ◆ Опухоль в желудке ассоциирована с *H. Pylori*.
- ◆ Плотный лимфоидный инфильтрат из В-лимфоцитов, во всю толщу слизистой оболочки, которая деформируется и изъязвляется



Лимфома Burkitt

- ◆ Высоко злокачественная В – лимфома у детей, эндемичная в Африке.
- ◆ Доказана связь с вирусом Эпштейна-Барра
- ◆ $t(8;14)$, $t(8;2)$, $t(8;22)$ с образованием онкогена -МУС
- ◆ Типично поражение верхней и нижней челюсти, л\у.
- ◆ В США опухоль чаще локализуется в кишечнике, забрюшинно, в яичниках

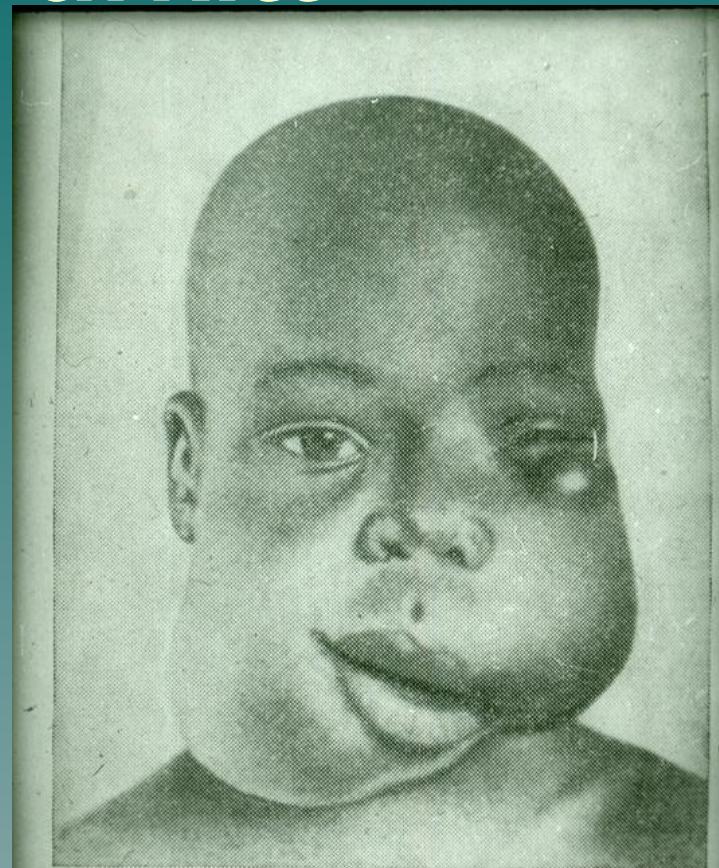
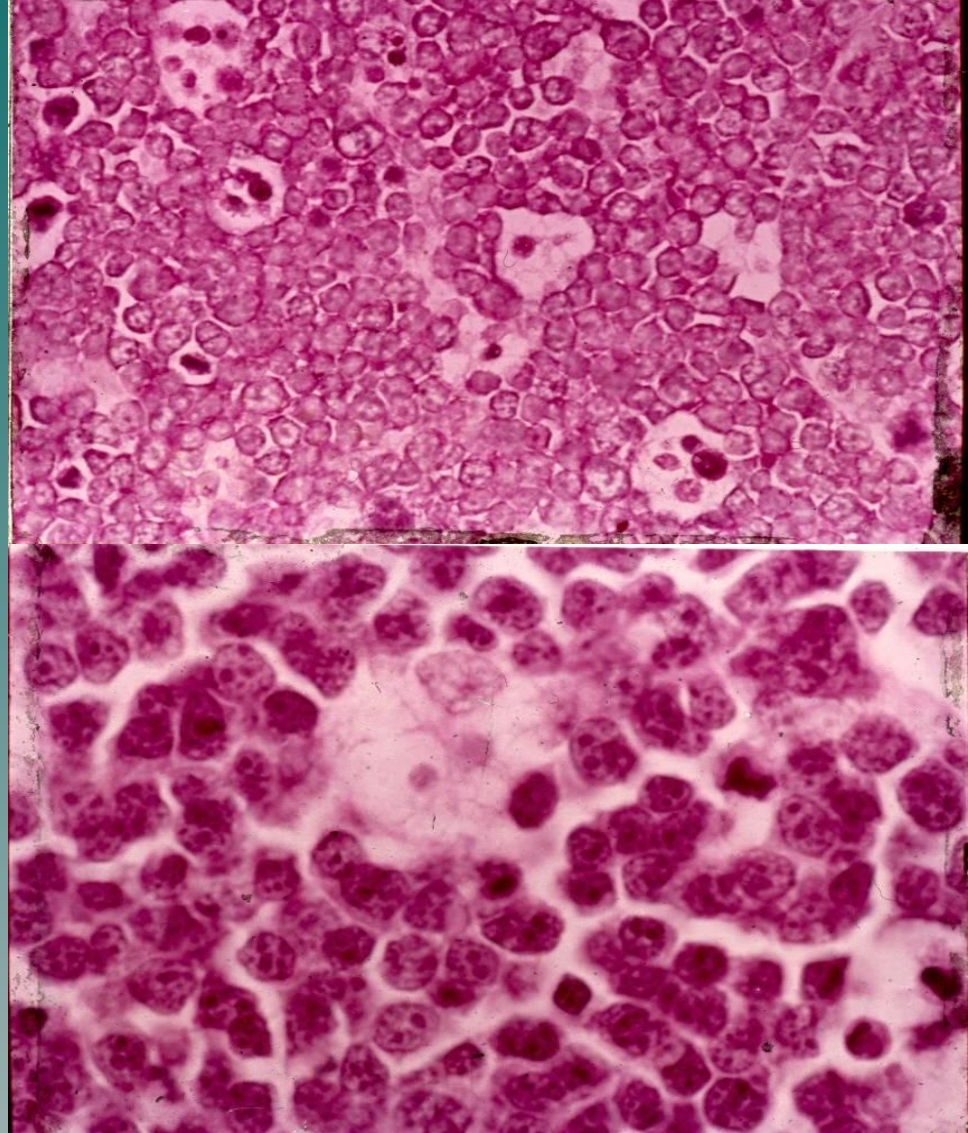


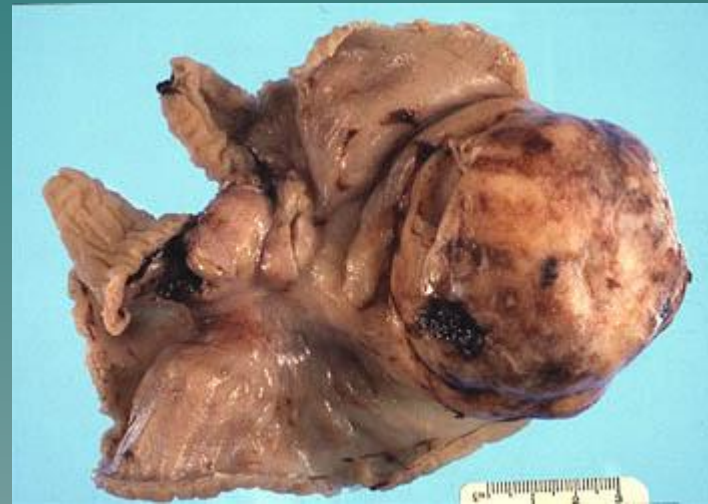
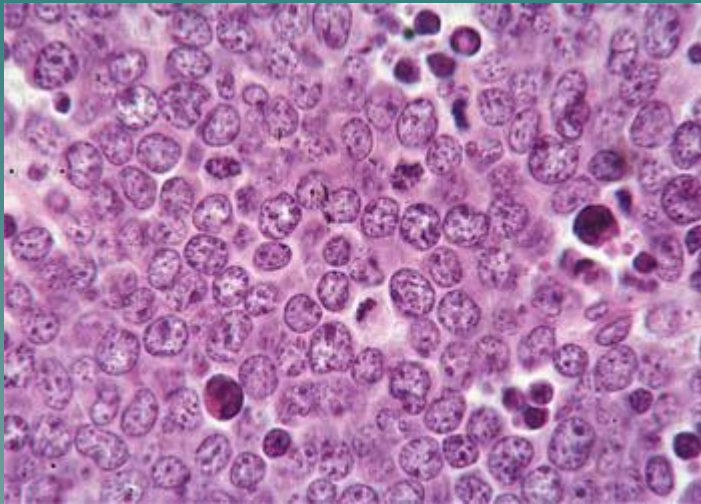
Рис. 66. Африканская лимфома Бер-
китта (по В. М. Бергольцу и
Н. В. Румянцеву).

Лимфома Burkitt

- ◆ « Звездное небо»
Макрофаги со светлой цитоплазмой на фоне мономорфных клеток опухоли с мелкими ядрышками, экспрессирующими CD19, CD10; IgM

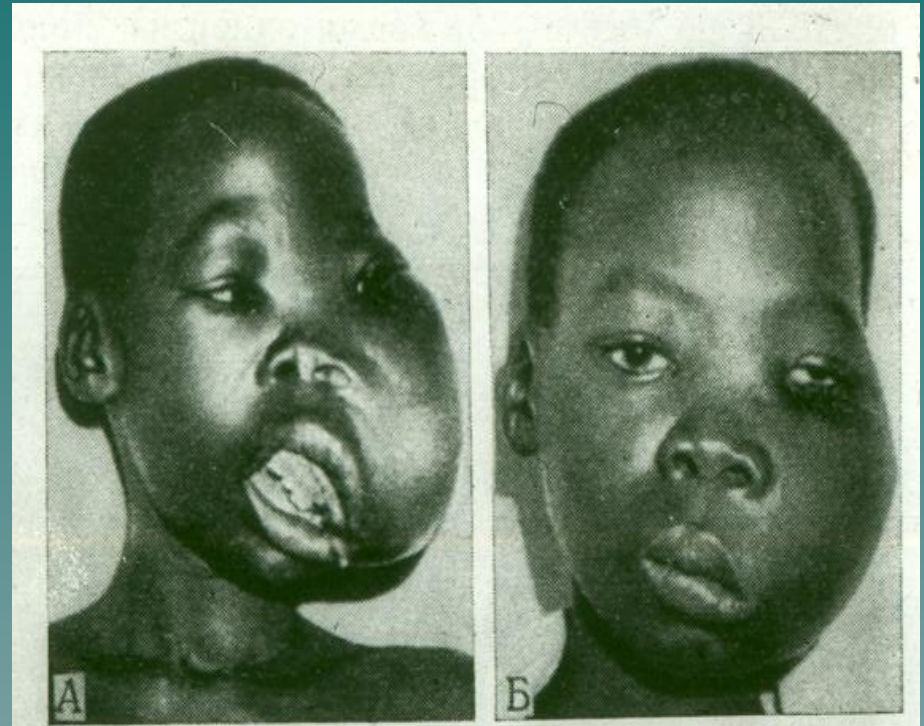


Лимфома Burkitt



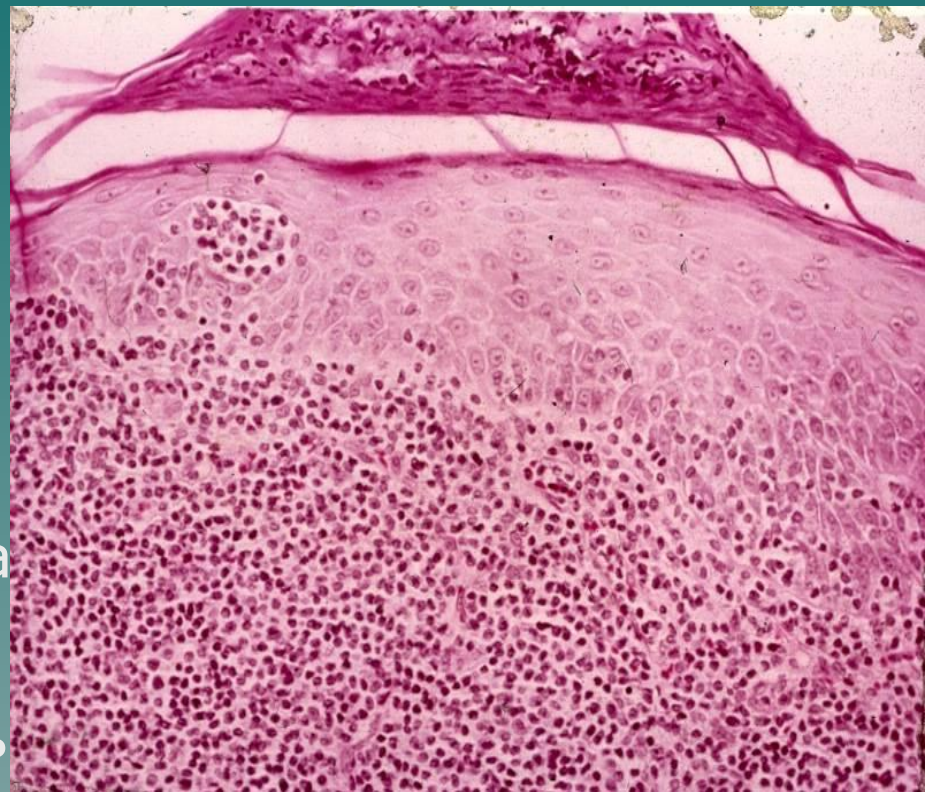
Лимфома Burkitt

- ◆ А -типичная локализация опухоли в верхней челюсти
- ◆ Б – та же больная после одной инъекции циклофосфана



Грибовидный микоз

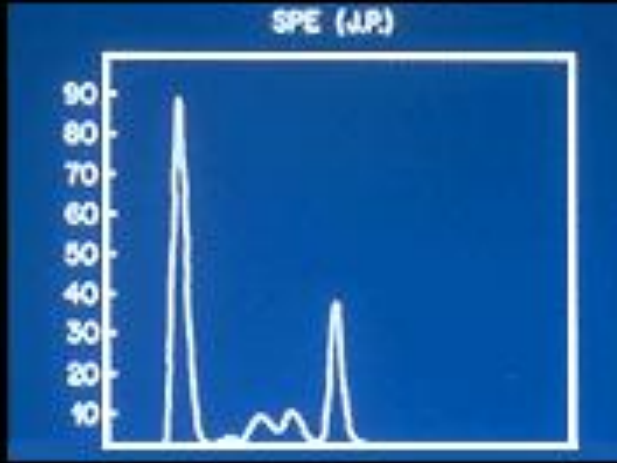
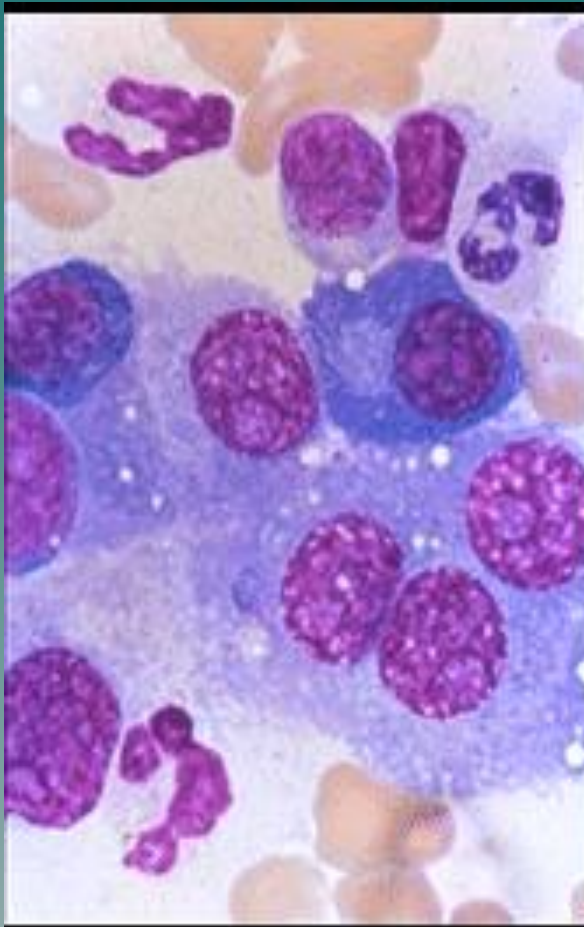
- ◆ Очаговое поражение кожи.
- ◆ Инфильтрат из Т лимфоидных клеток проникает в эпидермис.
- ◆ Абсцессы Потрие
- ◆ Клетки экспрессируют CD 4
- ◆ Возможна генерализованная кожная сыпь с лимфаденопатией
- ◆ Средняя продолжительность жизни 7-8 лет.



Плазмоклеточные неоплазмы

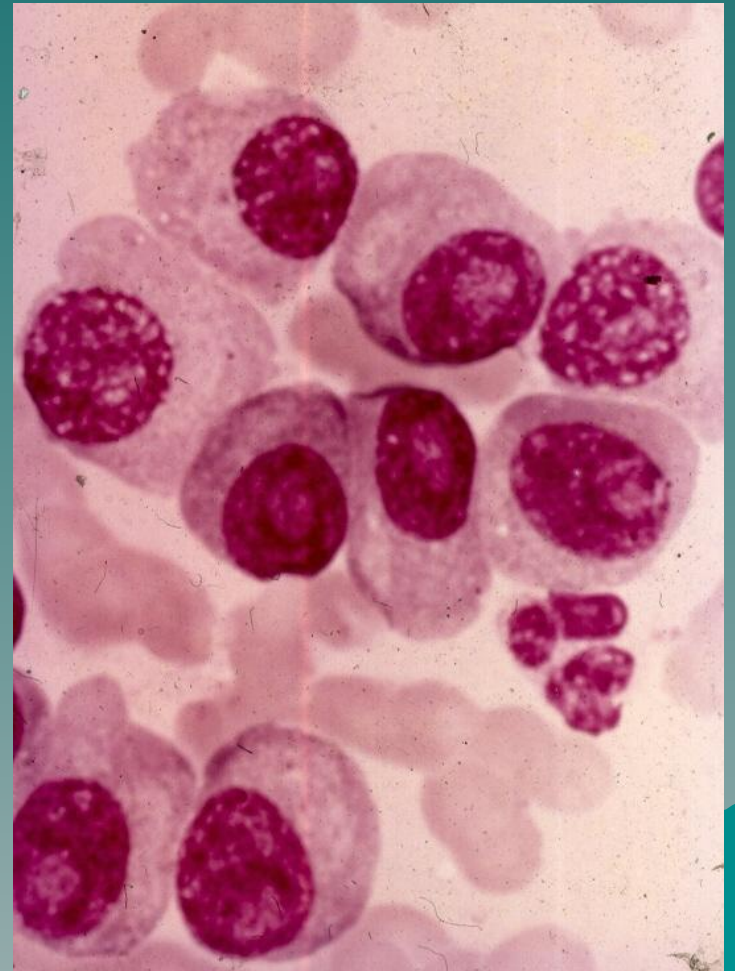
- ◆ Множественная миелома (плазмоклеточная миелома)
- ◆ Макроглобулинемия Вальденстрема
- ◆ Болезнь тяжелых цепей – Средиземноморская лимфома тонкой кишки)
- ◆ Первичный иммуно-ассоциированный амилоидоз
- ◆ Моноклональная гаммапатия неопределенного значения

Множественная миелома



Плазмоцитома

- ◆ Плазматические клетки с эксцентрично расположенным ядром



Миеломная болезнь

- ◆ Свод черепа множественными «штампованными» очагами «пазушного рассасывания» костной ткани



Множественная миелома (плазмоцитома)

Характерные признаки

- ◆ Опухолевое поражение губчатых и трубчатых костей;
- ◆ Диффузное поражение костного мозга;
- ◆ Дефекты костной ткани при рентгенологическом исследовании;
- ◆ Патологические переломы костей;
- ◆ Гиперкальциемия;

- ◆ Костно-мозговой синдром – анемия, лейкопения, лейкомоидные реакции, тромбоцитопения;
- ◆ Гиперглобулинемия (Ig M, Ig A, легкие цепи – белок Бенс –Джонса в моче);
- ◆ Синдром повышенной вязкости крови;
- ◆ Протеинурия;
- ◆ Парапротейнемическая нефропатия (миеломная почка), почечная недостаточность;
- ◆ Амилоидоз AL;
- ◆ Вторичные бактериальные инфекции