

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова

Рецензия д.м.н., профессора Кириченко А.К.

на реферат ординатора 2-ого года обучения

по специальности патологическая анатомия

Сиркиной Анны Сергеевны
(ФИО ординатора)

Тема реферата Исходные лимфомы

Основные оценочные критерии

№	Оценочный критерий	положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Актуальность	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Источники литературы (не старше 5 лет)	-
9.	Наличие общего вывода по теме	+
10.	Итоговая оценка (оценка по пятибалльной шкале)	5

Дата: «20» 01 2020 год

Подпись рецензента


(подпись)

Кириченко А.К.
(ФИО рецензента)

Подпись ординатора


(подпись)

Сиркина А.С.
(ФИО ординатора)



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова

Реферат на тему: Неходжкинские лимфомы

Выполнила: Врач-ординатор 2-го года
обучения Сиркина А.С.

Проверил: д.м.н., проф. Кириченко А.К.

Красноярск, 2020

Содержание

Введение.....	3
Классификация.....	4
Пре-В- и пре-Т-клеточные неоплазии.....	5
Периферические В-клеточные неоплазии.....	7
Периферические Т-клеточные и НК-клеточные неоплазии.....	14
Заключение.....	17
Список литературы.....	17

Введение

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ (НХЛ) - занимают третье по частоте место среди злокачественных опухолей детского возраста после лейкозий и опухолей ЦНС. За последние 15 лет удалось значительно повысить долговременную выживаемость детей с НХЛ благодаря двум обстоятельствам: первое - это понимание того, что НХЛ - это всегда системный процесс, даже в случае кажущегося локального поражения, т.е. ключевым словом в лечении этих лимфом является полихимиотерапия, и второе обстоятельство, обеспечившее успех в лечении НХЛ у детей - это понимание, что разные иммунологические подтипы имеют разное биологическое поведение и, следовательно, требуют принципиально разных лечебных подходов.

НХЛ представляют гетерогенную группу злокачественных опухолей лимфопролиферативной системы (в настоящее время правильнее говорить иммунной системы), которые отличаются друг от друга клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими характеристиками и ответом на химиотерапию, т.е. по сути являются разными видами злокачественных опухолей. Эти различия, как предполагается, отражают процессы созревания и функциональные особенности клеток иммунной системы в детском возрасте.

Выделение каждого варианта НХЛ основывается на гистологических критериях, иммунологических, цитогенетических и молекулярно-генетических характеристиках.

Эта группа заболеваний существенно отличается от подобной у взрослых. НХЛ детского возраста имеют быстро прогрессирующее течение с диссеминацией по костному мозгу и цнс, по гистологической структуре в 97% случаев они имеют диффузный характер поражения, нодулярные формы чрезвычайно редки, и относятся к лимфомам высокой степени злокачественности. Все стадии детских НХЛ требуют химиотерапевтического

лечения и оперативный метод как и лучевая терапия имеют самое минимальное применение в детской практике.

Одним из непростых аспектов, относящихся к лимфоидным неоплазиям, является использование терминов «лимфоцитарная лейкемия» (лимфоцитарный лейкоз) и «лимфома». Термин «лимфоцитарная лейкемия» используют для обозначения неоплазий, при которых в патологический процесс вовлекаются костный мозг и периферическая кровь (не всегда), а лимфомой называют пролиферативное расстройство с образованием опухолевых масс в тканях. Первоначально эти патологии считали самостоятельными заболеваниями, однако по мере накопления новых данных различие между этими понятиями стало стираться. Иногда лимфомы имели симптоматику лейкозий, и прогрессирование инкурабельных лимфом в лейкемии не было чем-то необычным. И наоборот, иногда при лейкозях были тканевые образования, не сопровождающиеся поражением костного мозга. В связи с этим термины «лейкемия» и «лимфома» применительно к лимфоидным неоплазиям просто отражают тканевое распределение каждого заболевания.

Классификация

Классификация лимфоидных неоплазий достаточно противоречива, однако успехи в разработке молекулярных методов диагностики позволили существенно улучшить эту ситуацию. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основанной на морфологических, иммунофенотипических, генотипических и клинических признаках, лимфоидные неоплазии разделены на 5 категорий соответственно их клеточному происхождению:

- пре-В-клеточные неоплазии (без созревания В-клеток);
- периферические В-клеточные неоплазии (с дифференцировкой клеток);
- пре-Т-клеточные неоплазии (без созревания Т-клеток);
- периферические Т-клеточные и NK-клеточные неоплазии (с дифференцировкой клеток);

лимфома Ходжкина (с клетками Рид-Штернберга и их вариантами).

Пре-В- и пре-Т-клеточные неоплазии

Острая лимфобластная лейкемия/лимфома

Опухолевые клетки при острой лимфобластной лейкемии/лимфоме (ОЛЛ) представляют собой незрелые В-клетки (пре-В-клетки) или Т-клетки (пре-Т-клетки), называемые лимфобластами. Около 85% всех ОЛЛ — это В-клеточная ОЛЛ (В-ОЛЛ), в типичных случаях проявляющаяся как детская острая лейкемия. Реже встречающаяся Т-клеточная ОЛЛ (Т-ОЛЛ) наблюдается преимущественно у подростков в виде тимусной лимфомы. Клиническая картина В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ близка: например, В-ОЛЛ может принимать необычную форму опухолевой массы в коже или костях, а Т-ОЛЛ во многих случаях изначально или со временем дает клиническую картину лейкемии. Из-за морфологического и клинического сходства различные формы ОЛЛ рассмотрены вместе. ОЛЛ — наиболее частая злокачественная опухоль у детей. Ежегодно в США диагностируют ~ 2500 новых случаев, и большинство из них регистрируют у детей до 15 лет. Частота ОЛЛ у лиц с белым цветом кожи в ~ 3 раза выше, чем у лиц с темным цветом кожи. Заболевание чаще встречается у мальчиков. Из всех этнических групп наибольшая частота отмечена у испаноязычных американцев. Пик заболеваемости приходится на 3-летний возраст, возможно потому, что количество пре-В-клеток в нормальном костном мозге больше всего именно в этом возрасте. Пик заболеваемости Т-ОЛЛ наблюдается в подростковом возрасте, когда тимус достигает максимального размера. В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ у взрослых регистрируют реже.

Морфология. При лейкемии костный мозг отличается гиперклеточностью и обилием лимфобластов, плотные скопления которых замещают нормальные элементы костного мозга. Медиастинальные опухолевые массы в тимусе встречаются в 50-70% случаев Т-ОЛЛ. В этой ситуации более вероятная связь с лимфоаденопатией и спленомагалией. И при В-ОЛЛ, и при Т-ОЛЛ опухолевые клетки имеют скудную агранулярную

базофильную цитоплазму и более крупные ядра, чем у малых лимфоцитов. Ядерный хроматин имеет тонкую точечную структуру, ядрышки либо отсутствуют, либо незаметны. Во многих случаях ядерная мембрана глубоко разделена, что придает ей инвагинированный вид. В соответствии с агрессивным течением в клетках высока частота митоза. Как и в случае других быстро растущих опухолей, рассеянные в опухоли макрофаги, поглотившие апоптозные опухолевые клетки, могут создавать картину «звездного неба».

Прогноз. Терапия ОЛЛ у детей наиболее успешна. При «агрессивной» химиотерапии полная ремиссия отмечается в = 95% случаев, а излечение — в 75-85%. Однако, несмотря на эти достижения, ОЛЛ остается основной причиной смерти от злокачественных опухолей среди детей. ОЛЛ у взрослых удается вылечить лишь в 35-40% случаев. С плохим прогнозом ассоциируются следующие факторы: (1) возраст до 2 лет (в значительной степени из-за связи ОЛЛ у детей с транслокацией гена MLL); (2) манифестация в подростковом или взрослом возрасте; (3) количество бластов в периферической крови свыше 100 тыс., что, вероятно, отражает опухолевую активность; (4) наличие особых хромосомных aberrаций, в частности транслокации t (филадельфийской хромосомы), которая присутствует лишь у 3% детей с ОЛЛ, однако у взрослых частота достигает 25%. О плохом прогнозе свидетельствует наличие после лечения В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ остаточного заболевания на молекулярном уровне, что стимулирует проведение новых клинических исследований.

Благоприятные прогностические факторы: (1) возраст от 2 до 10 лет; (2) низкое количество лейкоцитов; (3) гиперплоидия; (4) трисомия по 4, 7 и 10-й хромосомам; (5) присутствие транслокации t. Большинство хромосомных aberrаций при ОЛЛ изменяет функцию факторов транскрипции, но транслокация t(9;22) создает гибридный ген, кодирующий конститутивно активную тирозинкиназу BCR-ABL. При В-ОЛЛ тирозинкиназа BCR-ABL с молекулярной массой 190 кДа обладает более высокой активностью, чем тирозинкиназа BCR-ABL с молекулярной массой 210 кДа, обнаруживаемая при хронической миелоидной лейкемии. Лечение ОЛЛ с транслокацией t

ингибиторами тирозинкиназы BCRABL эффективно, однако быстро следует рецидив, поскольку приобретенные мутации BCR-ABL делают опухолевые клетки лекарственно резистентными. При В-ОЛЛ мутации BCR-ABL происходят часто. Этот феномен приписывают геномной нестабильности, способствующей клиническому прогрессированию болезни и резистентности к терапии у многих агрессивных злокачественных опухолей.

Периферические В-клеточные неоплазии

Хроническая лимфоцитарная лейкемия и мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома

Эти два состояния различаются только по степени лимфоцитоза в периферической крови. У большинства пациентов лимфоцитоз соответствует диагностическому критерию хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ) (абсолютное количество лимфоцитов > 4000 клеток. В западном мире ХЛЛ является наиболее частой лейкемией среди взрослых. В США ежегодно регистрируют ~ 15 тыс. новых случаев ХЛЛ. Средний возраст — 60 лет. Соотношение мужчин и женщин составляет 2:1. На долю мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (МЛЛ) приходится только 4% неходжкинских лимфом. В Японии и других странах Азии ХЛЛ/МЛЛ встречаются гораздо реже, чем на Западе.

Морфология. Лимфоузлы диффузно заполнены инфильтратом, состоящим преимущественно из малых лимфоцитов в диаметре 6012 мкм, с круглыми или слегка неправильной формы ядрами, конденсированным ядерным хроматином и скудной цитоплазмой. Также присутствует разное количество пролимфоцитов (крупных клеток с хорошо заметным одиночным, центрально расположенным ядром). Они часто образуют рыхлые агрегаты, называемые центрами пролиферации, которые содержат митотически активные клетки. Наличие центров пролиферации служит патогномоничным признаком ХЛЛ/МЛЛ. Кровь содержит большое количество малых круглых лимфоцитов с конденсированным ядерным хроматином и скудной цитоплазмой. Некоторые из этих клеток повреждаются в процессе

приготовления мазков, образуя дегенерирующие лейкоциты (т.н. «тени Гумпрехта»). Костный мозг почти всегда содержит интерстициальные инфильтраты и агрегаты опухолевых клеток. Практически всегда инфильтраты обнаруживаются также в белой и красной пульпе селезенки и по ходу сосудов портальной системы печени.

Фолликулярная лимфома

Фолликулярная лимфома — наиболее часто встречающаяся форма вялотекущей неходжкинской лимфомы. В США фолликулярной лимфомой ежегодно заболевают 15-20 тыс. человек. Опухоль обычно возникает в среднем возрасте, с одинаковой частотой среди мужчин и женщин. В Европе она менее распространена и редко встречается в азиатских популяциях. Опухоль развивается из В-клеток герминативного центра и, вероятно, ассоциируется с хромосомной транслокацией гена BCL2.

Морфология. Микроскопическое исследование пораженных лимфоузлов в большинстве случаев выявляет узелковую или узелковую и диффузную формы их роста. В опухоли в разной пропорции присутствуют клетки двух основных типов: 1) небольшие клетки с ядрами неправильной или расщепленной формы и скудной цитоплазмой (центроциты); 2) более крупные клетки с разреженным ядерным хроматином, несколькими ядрышками и умеренным количеством цитоплазмы (центробласты). Во многих фолликулярных лимфомах малые расщепленные клетки составляют большинство. В 10% случаев в периферической крови присутствует лимфоцитоз (обычно <20 тыс. клеток/мм³). Костный мозг вовлекается в 85% случаев и характеризуется формированием паратрабекулярных лимфоидных агрегатов. В процесс часто вовлекаются также белая пульпа селезенки и портальные триады печени.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома — наиболее часто встречающаяся форма неходжкинских лимфом. Ежегодно в США диагностируют ~ 25 тыс. новых случаев. Опухоль чаще возникает у мужчин.

Средний возраст пациента составляет ~ 60 лет, однако диффузная В-крупноклеточная лимфома встречается также у молодых людей и детей.

Морфология. Общими признаками служат относительно большой размер опухолевых клеток (диаметр обычно в 4-5 раз превышает диаметр малого лимфоцита) и диффузный тип роста, однако возможны значительные морфологические вариации. Опухолевые клетки чаще имеют круглое или овальное ядро, которое выглядит как пузырек вследствие скопления хроматина у ядерной мембраны. В некоторых случаях ядра могут быть многодольчатыми или расщепленными. Клетки могут иметь 2-3 ядрышка, прилежающих к ядерной мембране, или одно центрально расположенное ядрышко. Количество цитоплазмы обычно умеренное, она бледная или базофильная. Более анапластические опухоли могут содержать многоядерные клетки с крупными, похожими на включения ядрышками. Эти клетки напоминают злокачественные клетки лимфомы Ходжкина (клетки Рид-Штернберга).

Особые виды диффузной В-крупноклеточной лимфомы, ассоциированные с онкогенными герпес-вирусами:

- В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с иммунодефицитом, встречается при тяжелом Т-клеточном иммунодефиците (например, при запущенной ВИЧ-инфекции и трансплантации аллогенного костного мозга). Неопластические В-клетки обычно инфицированы EBV, играющим важную патогенетическую роль. Восстановление Т-клеточного иммунитета может привести к регрессии этого нарушения пролиферации;

- первичная эффузионная лимфома определяется как злокачественный плевральный или асцитический выпот, обычно у пациентов с запущенной ВИЧ-инфекцией или пожилых. Опухолевые клетки внешне часто анапластичны и, как правило, не экспрессируют В- или Т-клеточные маркеры, однако имеют клональные перестройки гена IgH. Во всех случаях опухолевые клетки инфицированы KSHV, играющим, по-видимому, роль этиологического фактора.

Лимфома Беркитта

Выделяют 3 типа лимфомы Беркитта: (1) эндемическая (африканская) лимфома Беркитта; (2) спорадическая (неафриканская) лимфома Беркитта; (3) лимфома Беркитта, ассоциированная с иммунодефицитом (чаще всего наблюдается у лиц с ВИЧ-инфекцией). Все 3 типа лимфомы Беркитта гистологически идентичны, но отличаются некоторыми клиническими, генотипическими и вирусологическими характеристиками.

Морфология. Пораженная ткань замещается диффузным инфильтратом, состоящим из лимфоидных клеток промежуточной величины, диаметром 10-25 мкм, с круглым или овальным ядром, грубодисперсным ядерным хроматином и умеренным количеством цитоплазмы. Опухоль имеет высокий митотический индекс и содержит многочисленные апоптотические клетки, остатки ядер которых фагоцитируются рассеянными нормальными макрофагами. Эти фагоциты содержат большое количество прозрачной цитоплазмы, создавая характерную картину «звездного неба». При вовлечении костного мозга в аспиратах обнаруживаются опухолевые клетки с умеренно глыбчатым ядерным хроматином, 2-5 различными ядрышками и ярко-синей цитоплазмой, содержащей прозрачные цитоплазматические вакуоли.

Плазмоклеточные неоплазии и родственные опухоли

Эти В-клеточные опухоли содержат неопластические плазматические клетки, практически всегда секретирующие моноклональный Ig или фрагмент Ig. Все плазмоклеточные неоплазии (называемые также дискразиями) обуславливают >15% летальных исходов, вызываемых лимфоидными неоплазиями. Наиболее частая и опасная из этих неоплазий — множественная миелома. В США ежегодно регистрируют более 15 тыс. новых случаев этого заболевания. Моноклональные антитела, определяемые в крови, получили название «М-белок». Поскольку полный М-белок имеет молекулярную массу 160 кДа или более, его присутствие в организме ограничено плазмой и внеклеточной жидкостью и в отсутствие поражений почечных клубочков он

не попадает в мочу. Однако в отличие от нормальных плазматических клеток, в которых продукция Ig и соединение легких и тяжелых цепей Ig тесно связаны, неопластические плазматические клетки часто синтезируют избыток легких или тяжелых цепей вместе с полными Ig. Иногда образуются только легкие или тяжелые цепи Ig. Свободные легкие цепи Ig (белок Бенс-Джонса) достаточно малы и экскретируются с мочой. Их можно идентифицировать и количественно определить в моче или крови, причем в последнем случае с помощью новых, высокочувствительных тестов, находящихся в процессе проверки. Для описания продукции аномальных Ig используют специальные термины: «моноклональная гаммапатия», «диспротеинемия» и «парапротеинемия». С моноклональными гаммапатиями ассоциируются следующие клиничко-патологические формы:

- множественная миелома — наиболее важная моноклональная гаммапатия, которая представляет собой опухолевые массы из плазматических клеток, рассеянных в тканях костей скелета. Солитарная плазмоцитома — редкий вариант опухоли из плазматических клеток, характеризующийся одиночным новообразованием в костях или мягких тканях. Термин ««тлеющая» миелома» относится к другому редкому варианту с отсутствием симптомов и высоким содержанием М-белка в плазме;

- макроглобулинемия Вальденстрема — синдром, при котором высокий уровень IgM приводит к появлению симптомов, обусловленных повышенной вязкостью крови. Синдром наблюдается у пожилых, чаще всего в сочетании с лимфоплазмочитарной лимфомой;

- болезнь тяжелых цепей (средиземноморская лимфома) — редкая моноклональная гаммапатия, которая сопровождается разнообразными расстройствами, включая лимфоплазмочитарную лимфому и лимфому из клеток маргинальной зоны необычной локализации в тонкой кишке, возникающую в популяциях с дефицитом питания. Общие признаки — синтез и секреция свободных фрагментов тяжелых цепей;

- первичный, или ассоциированный с иммуноцитами, амилоидов — клинико-патологическая форма, возникающая в результате моноклональной пролиферации плазматических клеток, секретирующих легкие цепи (обычно изотипа А₂), откладывающиеся в виде амилоида. Некоторые пациенты имеют явную множественную миелому, тогда как у других в костном мозге присутствует лишь незначительная клональная популяция плазматических клеток;

- моноклональная гаммапатия неустановленной значимости — клинико-патологическая форма без симптомов, но с присутствием в крови малого или умеренно большого М-белка. Моноклональная гаммапатия неустановленной значимости очень часто встречается в пожилом возрасте. Отмечается стабильно низкая частота ее трансформации в симптоматическую моноклональную гаммапатию, чаще в множественную миелому.

Лимфома из клеток мантийной зоны

Лимфома из клеток мантийной зоны — редкая лимфоидная неоплазия, на долю которой приходится ~ 2,5% неходжкинских лимфом в США и 7-9% — в Европе. Она обычно появляется в возрасте 40-60 лет преимущественно у лиц мужского пола. Клетки этой лимфомы очень похожи на нормальные В-клетки мантийной зоны, окружающей герминативные центры.

Морфология. Опухолевые клетки в лимфоузлах могут окружать реактивные герминативные центры, придавая им узелковый вид (при малом увеличении) или диффузно заполняя узел. Как правило, пролиферирующий компонент состоит из гомогенной популяции малых лимфоцитов с ядрами неправильной формы, иногда с глубокой инвагинацией. Крупные клетки, напоминающие центробласты и пролимфоциты, отсутствуют, что отличает лимфому из клеток мантийной зоны от фолликулярной лимфомы и ХЛЛ/МЛЛ соответственно. В большинстве случаев ядерный хроматин конденсирован, ядрышки незаметны, количество цитоплазмы невелико. Иногда опухоли состоят из клеток промежуточной величины с более рыхлым хроматином и

повышенной митотической активностью. Чтобы отличить эти бластоидные варианты от ОЛЛ, необходимо иммунофенотипирование.

К моменту постановки диагноза большинство пациентов имеет генерализованную лимфаденопатию, а у 20-40% выявляют изменения периферической крови. Экстранодальная локализация опухоли чаще всего наблюдается в костном мозге, селезенке, печени и кишечнике. Иногда поражение слизистой оболочки тонкой кишки внешне напоминает полипоз (лимфоматоидный полипоз). Это наиболее распространенный вариант лимфомы из клеток мантийной зоны по сравнению с другими неходжкинскими лимфомами.

Лимфомы из клеток маргинальной зоны

Лимфомы из клеток маргинальной зоны — гетерогенная группа В-клеточных опухолей, возникающих в лимфоузлах, селезенке и тканях вне лимфоузлов. Первоначально эти опухоли были обнаружены в слизистой оболочке, поэтому их называли опухолями из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, или мальтомами. В большинстве случаев опухолевые клетки имеют признаки соматической гипермутации, поэтому их следует рассматривать как происходящие из В-клеток памяти. Лимфомы из клеток маргинальной зоны имеют общие свойства, но лимфомы, локализующиеся экстранодально, заслуживают особого внимания вследствие их необычного патогенеза и специфических свойств:

- часто образуются в тканях, подвергающихся хроническому воспалению аутоиммунной или инфекционной этиологии, например в слюнной железе — при болезни Шегрена, щитовидной железе — при тиреоидите Хашимото, желудке — при гастрите, вызванном *H. pylori*;

- долго остаются локализованными, распространяясь системно лишь на поздней стадии развития; о могут регрессировать, если индуцирующий агент (например, *H. pylori*) элиминирован.

Эти характеристики указывают, что экстранодальные лимфомы из клеток маргинальной зоны, возникающие в хронически воспаленных тканях, являются промежуточным звеном между реактивной лимфоидной гиперплазией и полнофункциональной лимфомой. Заболевание начинается как поликлональная иммунная реакция. В результате неизвестной мутации возникает В-клеточный клон, все еще зависимый от стимулированных антигеном хелперных Т-клеток, посылающих сигналы, которые обеспечивают рост и выживаемость опухолевых клеток. Устранение индуцирующего антигена на этой стадии приводит к инволюции опухоли. Клинический наглядный пример — желудочная мальтома после антибиотикотерапии, направленной против *H. pylori*, часто регрессирует. Однако со временем в опухоли могут происходить дополнительные мутации, в результате которых рост и выживаемость опухолевых клеток становятся антиген-независимыми. Таковы хромосомные транслокации $t(11; 18)$, $t(14; 18)$ или $t(1; 14)$, относительно специфичные для экстранодальных лимфом из клеток маргинальной зоны. Эти транслокации повышают экспрессию и функцию В-CLIO и MALT1 — белковых компонентов сигнального комплекса, активирующего NF-κB и способствующего росту и выживаемости опухолевых клеток. По мере дальнейшей клональной эволюции опухоль может распространиться в отдаленные участки и трансформироваться в диффузную В-крупноклеточную лимфому.

Периферические Т-клеточные и НК-клеточные неоплазии

Периферические Т-клеточные и НК-клеточные неоплазии — гетерогенная группа неоплазий с фенотипом, напоминающим таковой зрелых Т- или НК-клеток. Периферические Т-клеточные опухоли в США и Европе составляют ~ 5—10% неходжкинских лимфом, но в Азии встречаются чаще. НК-клеточные опухоли в западных странах редки, но более часты на Дальнем Востоке. Далее описаны только часто диагностируемые опухоли и те, патогенез которых представляет особый интерес.

Периферическая Т-клеточная лимфома неутонченная

В классификацию ВОЗ включен ряд Т-клеточных опухолей, однако многие из них сложно отнести к определенной категории, поэтому они попадают в разряд периферических Т-клеточных лимфом неуточненных. Патогномоничные морфологические признаки у этих опухолей отсутствуют, хотя некоторые признаки характерны. Эти опухоли обычно состоят из плеоморфной смеси злокачественных Т-клеток различной величины, фолликулярная структура лимфатических узлов размыта. Часто присутствует выраженный инфильтрат из реактивных клеток (эозинофилов и макрофагов), вероятно привлеченных цитокинами, которые продуцируют опухолевые клетки. Также может происходить активный неоангиогенез. Для постановки диагноза необходимо иммунофенотипирование. По определению все периферические Т-клеточные лимфомы имеют фенотип зрелых Т-клеток и обычно экспрессируют CD2, CD3, CD5, а также α 3- или γ 8-Т-клеточный рецептор. Некоторые опухоли экспрессируют CD4 или CD8; считается, что такие опухоли происходят из хелперных или цитотоксических Т-клеток соответственно. Однако фенотип многих опухолей не позволяет отнести их к какому-либо известному типу нормальных Т-клеток. В трудных случаях, когда при дифференциальной диагностике приходится выбирать между лимфомой и активным реактивным процессом, проводят анализ ДНК для подтверждения клональной перестройки Т-клеточного рецептора. У большинства пациентов отмечается генерализованная лимфаденопатия, иногда сопровождаемая эозинофилией, зудом, лихорадкой и снижением массы тела. Несмотря на наличие сообщений об излечении периферической Т-клеточной лимфомы, прогноз при ней значительно хуже, чем при сопоставимых по агрессивности зрелых В-клеточных опухолях (например, диффузной В-крупноклеточной лимфоме).

Анапластическая крупноклеточная лимфома

Это редкое заболевание выявляют по наличию перестроек в гене ALK (киназы анапластической лимфомы) на хромосоме 2p23. В результате этих перестроек локус ALK разрывается, что ведет к образованию гибридных

генов, кодирующих белки ALK — конститутивно активные тирозинкиназы, активирующие ряд сигнальных путей, включая путь JAK/STAT. Опухоль обычно состоит из крупных анапластических клеток (отсюда и ее название). Некоторые клетки содержат подковообразные ядра и значительное количество цитоплазмы (индикаторные клетки). Опухолевые клетки часто образуют скопления вокруг венул и инфильтрируют лимфоидные синусы, имитируя картину метастатической карциномы. Белок ALK не экспрессируется нормальными лимфоцитами или другими лимфомами. Таким образом, наличие гибридного белка ALK в опухолевых клетках служит надежным маркером перестройки в гене ALK. Т-клеточная лимфома с перестройками ALK чаще наблюдается у детей и молодых взрослых. Опухоль нередко захватывает мягкие ткани, но имеет очень хороший прогноз (в отличие от других агрессивных периферических Т-клеточных неоплазий). Излечение после химиотерапии происходит в 75-80% случаев. Ведется поиск ингибиторов ALK, что позволит разработать избирательную терапию. У лиц старшего возраста встречаются подобные по морфологии опухоли, но в которых перестройки в гене ALK отсутствуют. В этих случаях прогноз такой же неблагоприятный, как и при периферической Т-клеточной лимфоме неуточненной.

Т-клеточная лейкемия/лимфома взрослых

Эта Т-клеточная неоплазия из Т-клеток CD4⁺ наблюдается только у взрослых, инфицированных ретровирусом HTLV-1. Заболевание встречается в основном в эндемичных по HTLV-1 регионах: на юге Японии, в Западной Африке и странах Карибского бассейна. Признаки заболевания: поражения кожи, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лимфоцитоз в периферической крови и гиперкальциемия. Внешний вид опухолевых клеток варьирует, однако часто клетки имеют многодольчатое ядро, внешне напоминающее клеверный лист или цветок. Опухолевые клетки содержат клональный провирус HTLV-1, который считают основным патогенетическим агентом. HTLV-1 кодирует белок Tax, являющийся сильным активатором NF-

kB, который повышает рост и выживаемость лимфоцитов. У большинства пациентов заболевание быстро прогрессирует и, несмотря на интенсивную химиотерапию, приводит к летальному исходу в течение нескольких месяцев. Реже опухоль захватывает только кожу. В этом случае опухоль имеет менее агрессивное течение, как при грибковидном микозе. Следует отметить, что помимо Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых HTLV-1 иногда вызывает прогрессирующее демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы и спинного мозга

Заключение

Таким образом, неходжкинские лимфомы представляют собой гетерогенную группу заболеваний, развивающихся по причине злокачественной моноклональной пролиферации лимфоидных клеток в лимфоретикулярной ткани в лимфоузлах, костном мозге, селезенке, печени и желудочно-кишечном тракте. Диагноз, как правило, ставится на основании биопсии лимфатического узла и/или костного мозга и иммунофенотипирования.

Список литературы

Патологическая анатомия: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. - 5-е изд., стер. - М.: Литтерра, 2010.

Патологическая анатомия [Электронный ресурс]: учебник / А. И. Струков, В. В. Серов; ред. В. С. Пауков. - 6-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

Патологическая анатомия [Электронный ресурс]: учебник. В 2 т. Т. 1. Общая патология / ред. В. С. Пауков. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану: учебник. В 3 т. Т. 2. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто [и др.]; ред.-пер. Е. А. Коган. - М.: Логосфера, 2014.

Патология: руководство / ред. М. А. Пальцев, В. С. Пауков, Э. Г. Улумбеков. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.