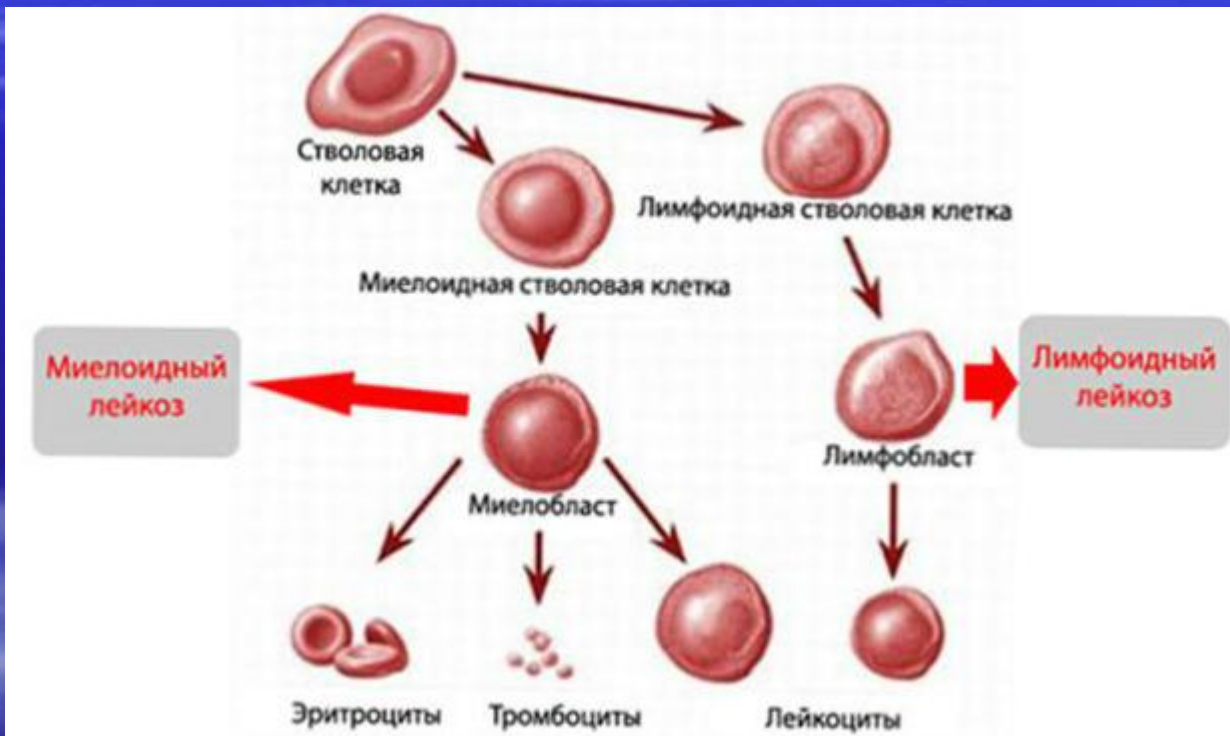


Гемобластозы

- Опухоли системы крови развиваются в результате появления мутантного клона клеток в костном мозге, тимусе или периферической лимфоидной ткани.

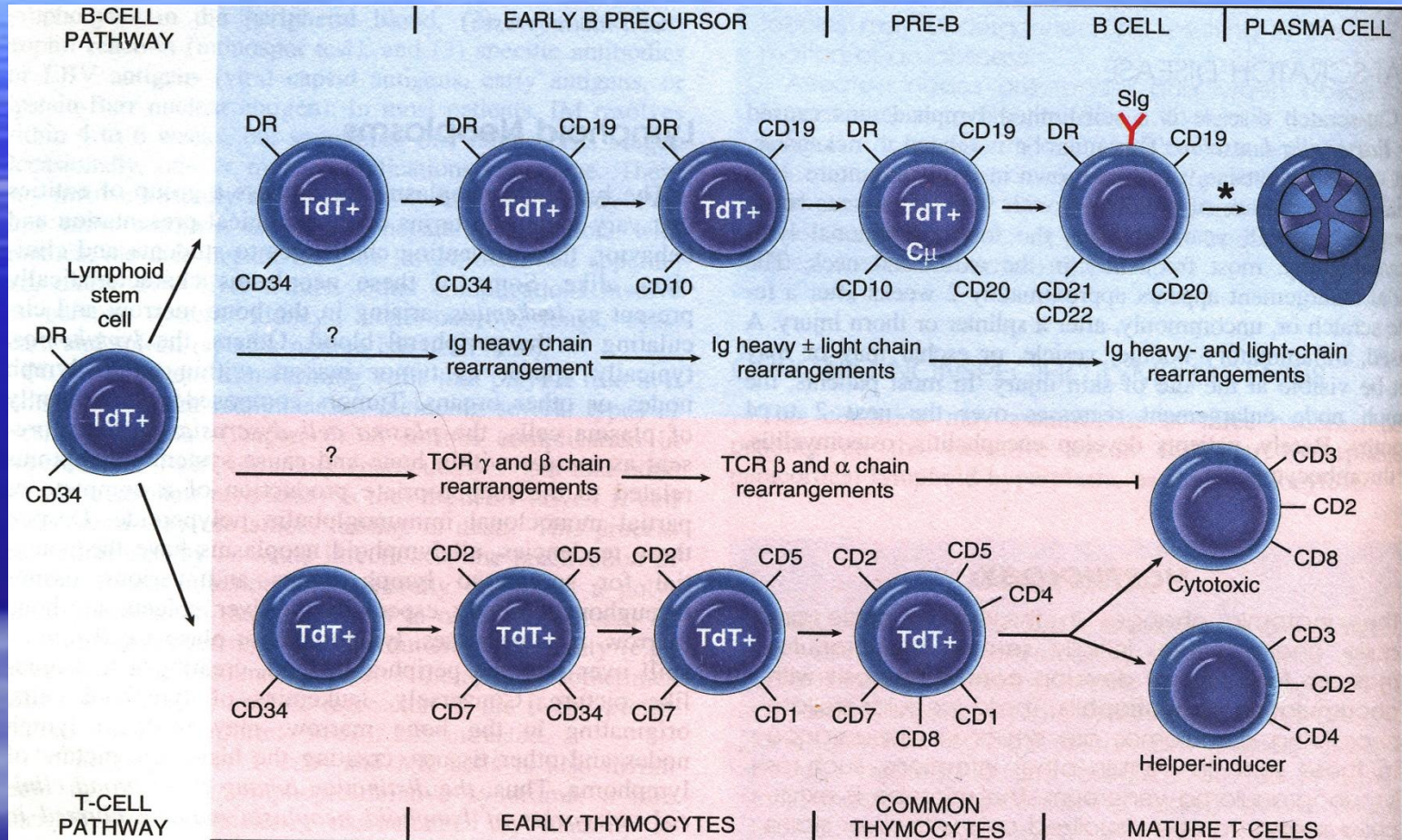
- Острые лейкозы представляют собой группу опухолевых заболеваний системы крови, которые характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми кроветворными (бластными) клетками с вытеснением ими нормальных элементов гемопоэза и инфильтрацией ими различных тканей и органов.



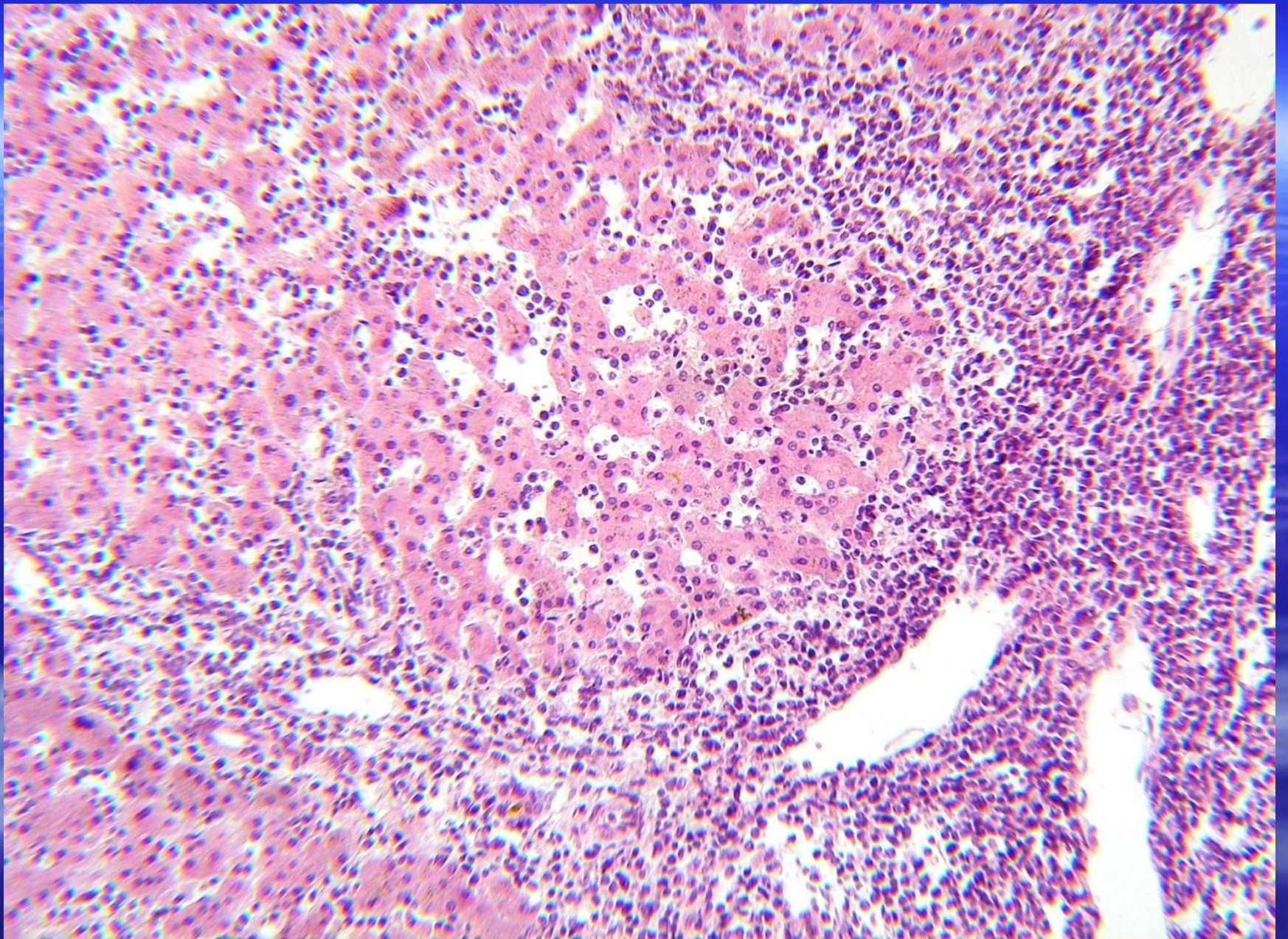
- Все острые лейкозы клональны, то есть возникают из одной мутировавшей кроветворной клетки.
- Принадлежность бластных клеток к той или иной линии кроветворения, степень их дифференцировки обуславливают клиническое течение острого лейкоза, терапию, эффективность проводимого лечения и прогноз заболевания.

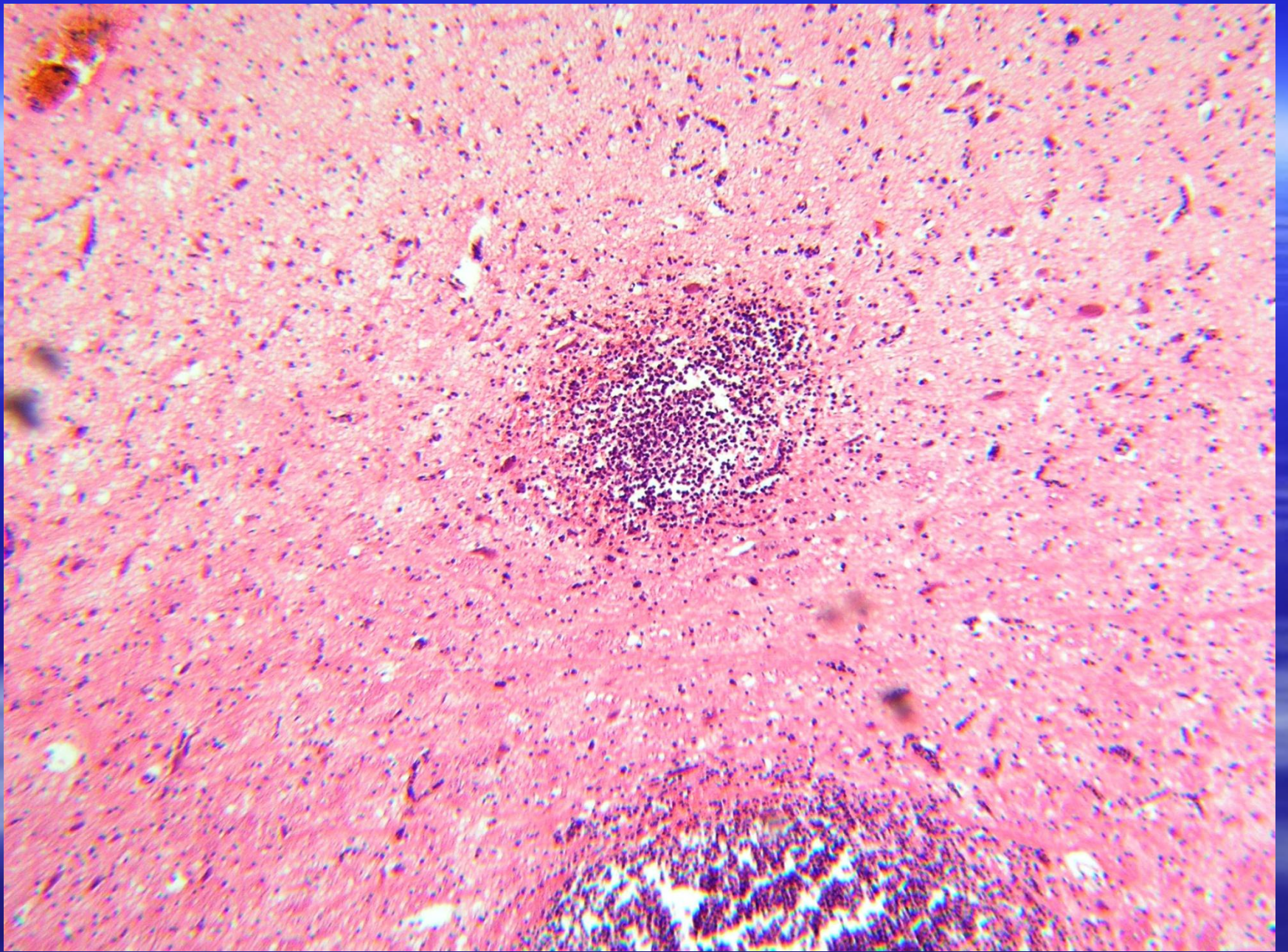
- К антигенам, выявляющимся на клетках лимфоидной линии относятся CD1 – CD5, CD7 – CD10, CD20, CD22, CD23, CD53, CD57,
- миелоидной – CD11, CD13 – CD15, CD33, CD36, CD41, CD42, CD65, HLA-DR,
- стволовой-клеточный антигенный маркер CD34.

Схематическая иллюстрация фенотипических изменений, связанных с дифференцировкой В- и Т- клеток.



- CD, cluster of differentiation;
- DR, HLA-class II antigen;
- Ig, immunoglobulin;
- TCR, T-cell receptor;
- TdT, terminal deoxynucleotidyl transferase.





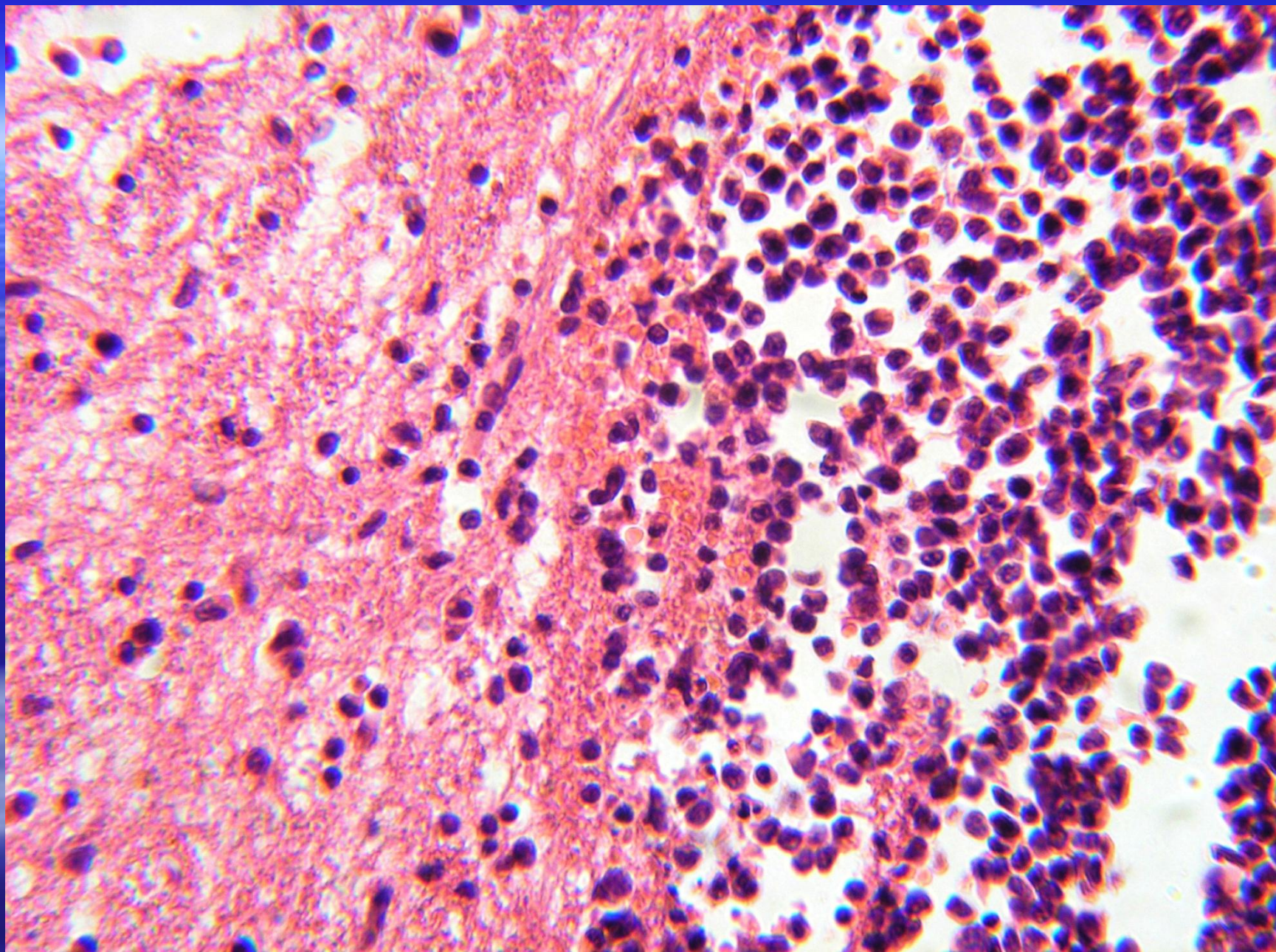


Таблица 1. Характерные цитогенетические аномалии и экспрессия ряда онкогенов и генов-супрессоров опухолей при различных типах НЗЛ

Нозологическая форма	Специфические транслокации хромосом	Онкогены и гены-супрессоры
Фолликулярная лимфома	t (14;18) (q32; q21)	BCL2
Лимфоплазмочитарная лимфома	t (9;14) (p13; q32)	PAX5
Мантийноклеточная лимфома	t (11;14) (q13; q32)	BCL-1
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа	t (11;18) (q21; q21)	API, ML2
Лимфома Беркитта	t (8;14) (q24; q32) t (8;22) (q24; q11) t (2;8) (p12; q24)	C-MYC
Диффузная лимфома из крупных В-клеток	Транслокация с вовлечением 3q27	BLC-6
Лимфобластная лимфома/лейкоз из Т-клеток-предшественников	t (1;14) (p32-34; q11)	TAL-1
Анапластическая крупноклеточная лимфома, первично-системного типа	t (2;5) (p23; q35) Варианты транслокаций с вовлечением 2p23, в т.ч. t (1;2) t (2;3) inv (2) (p23; q35)	NPM, ALK и другие гены-партнеры

- инверсия 16 хромосомы часто определяется у больных с миеломонобластным лейкозом и высокой эозинофилией в костном мозге (более 3%), транслокация (15,17) - типичный маркер острого промиелоцитарного лейкоза, транслокация (8;21) - определяется у 40% больных с M 2- вариантом острого миелоидного лейкоза. Три описанные транслокации характеризуют группу благоприятного прогноза при ОМЛ и в классификации ВОЗ включены в первую категорию ОМЛ. Для ОМЛ с t(8;21) и t(15;17) созданы программы дифференцированного лечения, которые позволяют более чем 70% больных, у которых достигнута полная ремиссия (обычно процент достижения ремиссии составляет при этих формах 90-95), прожить без признаков рецидива длительное время.

- Вторичные лейкозы, индуцированные химиотерапией и/или радиотерапией, чаще всего характеризуются изменениями 5 и 7 пар хромосом, аномалиями q23 сегмента 11 хромосомы. Результаты лечения этих лейкозов крайне неутешительны.
- При ОЛЛ принципиальным является обнаружение транслокации (9;22) или (4;11), как факторов резко неблагоприятного прогноза, и гиперплоидии, характерной для вариантов ОЛЛ с благоприятным течением (наиболее часто встречается при ОЛЛ у детей).

- Наиболее распространенной морфологической классификацией острых лейкозов долгое время была предложенная франко-американо-британской группой в 1976 году FAB- классификация, пересмотренная и дополненная в 1991 году. В 2001 году международной группой экспертов была создана новая классификация гематологических опухолей – классификация ВОЗ. FAB-классификация стала ее составной частью. В 2008 году ВОЗ классификация была пересмотрена и дополнена новыми формами.
- По ВОЗ-классификации острые лейкозы характеризуются не только в соответствии с морфологическими признаками и цитохимическими реакциями бластных клеток, но и с учетом их генотипа, иммунофенотипа, возникновения после предшествующей химиорадиотерапии.

- **FAB классификация острых лейкозов.**
- *Острый лимфобластный и острый нелимфобластный;*
- ***Острый нелимфобластный:***
 - M0 — миелобластный с минимальной дифференцировкой;
 - M1 — миелобластный без созревания;
 - M2 — миелобластный с созреванием;
 - M3 — промиелоцитарный;
 - M4 — миеломонобластный;
 - M5a — монобластный без созревания;
 - M5b — монобластный с созреванием;
 - M6 — эритромиелоз;
 - M7 — мегакариобластный.
- ***Острый лимфобластный:***
 - L1; L2; L3.

- **Классификация ВОЗ 2001 г.**
- **ОМЛ** в этой классификации подразделяется на четыре категории: 1) ОМЛ, ассоциированный со стабильно выявляемыми транслокациями; 2) ОМЛ с мультилинейной дисплазией; 3) ОМЛ после предшествующей химиотерапии; 4) другие формы ОМЛ.
- **ОЛЛ** - лимфобластный лейкоз/лимфома из В-предшественников; - лимфобластный лейкоз/лимфома из Т-предшественников.

■ Классификация ВОЗ 2008 г.

- ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями;
- ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией;
- Миелоидные новообразования, ассоциированные с предшествующей терапией;
- ОМЛ, не охарактеризованные иным образом;
- Миелоидная саркома;
- Миелоидные пролиферативные заболевания, ассоциированные с синдромом Дауна;
- Бластные новообразования из плазмочитоидных дендритных клеток.

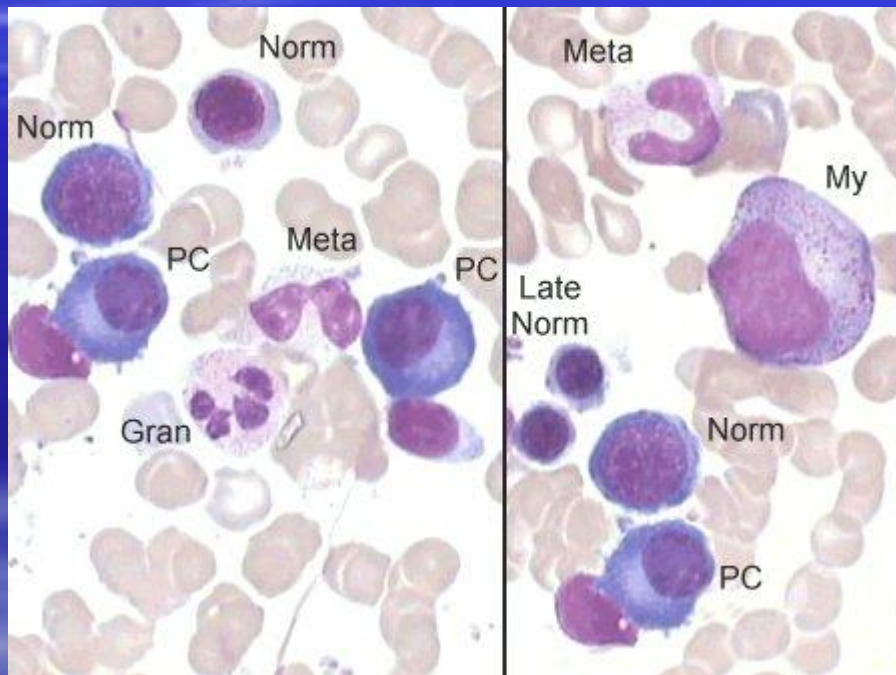
ОЛЛ

- Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз/лимфома (опухолевые клетки несут на своей поверхности антигенные маркеры принадлежности к Т-ряду лимфопоэза);
- В-клеточный острый лимфобластный лейкоз/лимфома (опухолевые клетки несут на своей поверхности антигенные маркеры принадлежности к В-ряду лимфопоэза);
- общий острый лимфобластный лейкоз/лимфома (опухолевые клетки при этом варианте лейкоза несут на своей поверхности антиген, специфичный для лимфоидных предшественников -- общий антиген острого лимфобластного лейкоза/лимфомы).

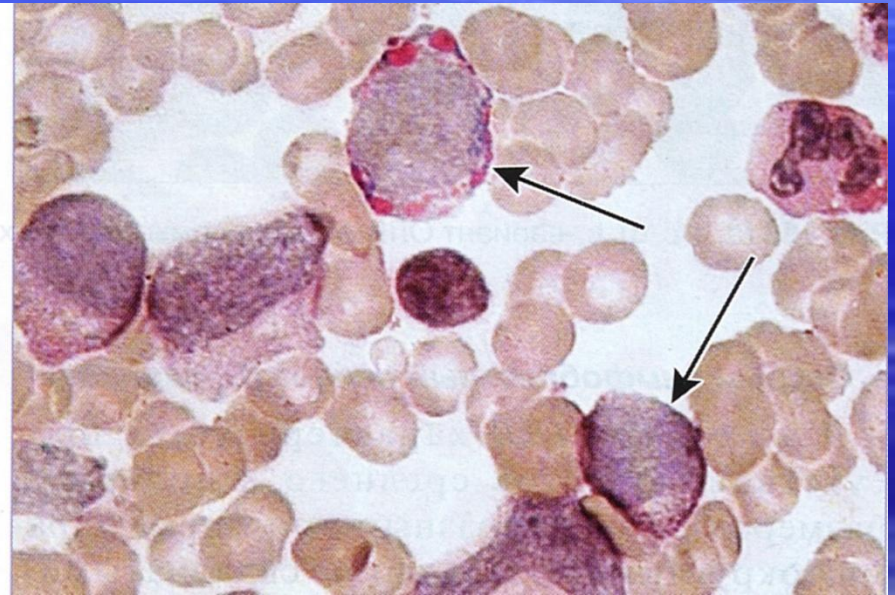
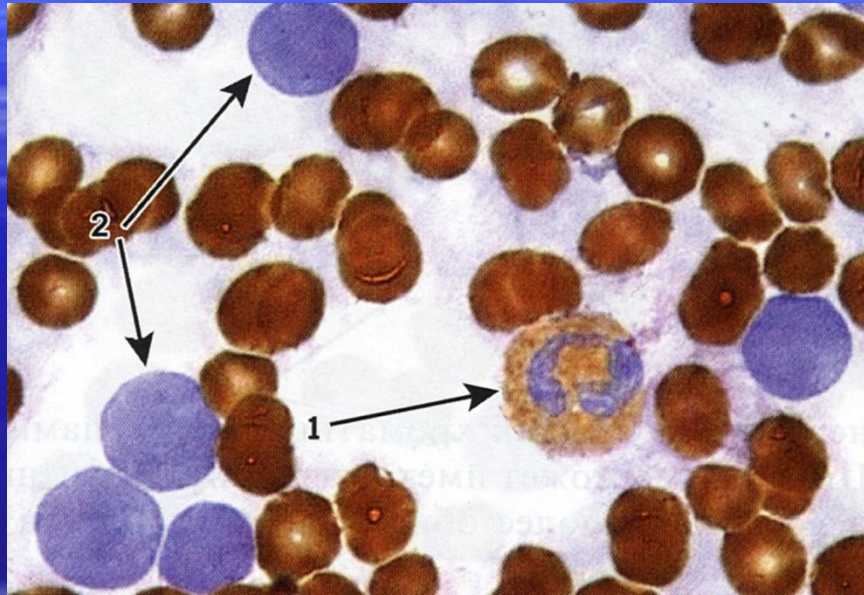
- **К лимфопролиферативным заболеваниям относятся:**
- хронический лимфолейкоз;
- лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз);
- неходжкинские лимфомы.
- парапротеинемические гемобластозы

Миелопролиферативные заболевания (основные заболевания миелоидной группы лейкозов):
хронический миелолейкоз;
сублейкемический миелоз (миелофиброз, остеомиелосклероз);
эритремия (истинная полицетемия);
хронический миеломоноцитарный лейкоз;
хронический моноцитарный лейкоз;
хронический мегакариоцитарный лейкоз (идиопатическая тромбоцитемия).

Клетки костного мозга в норме.

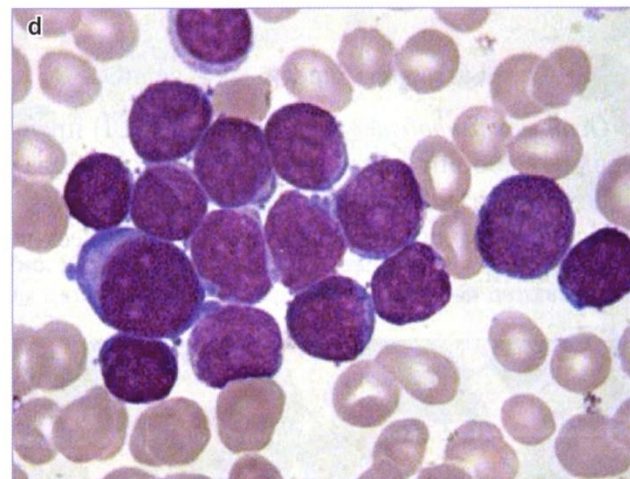
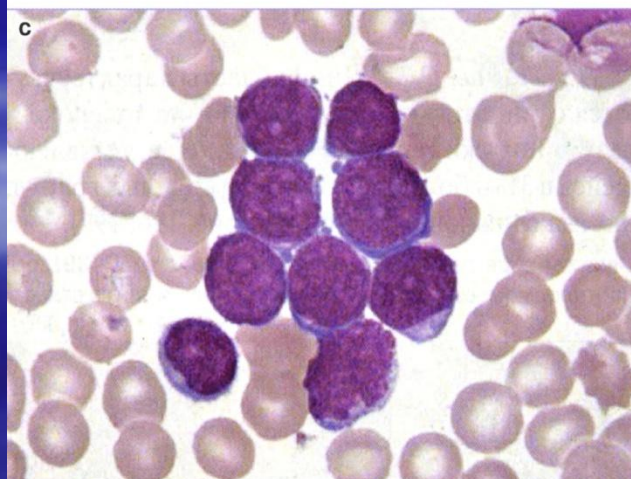
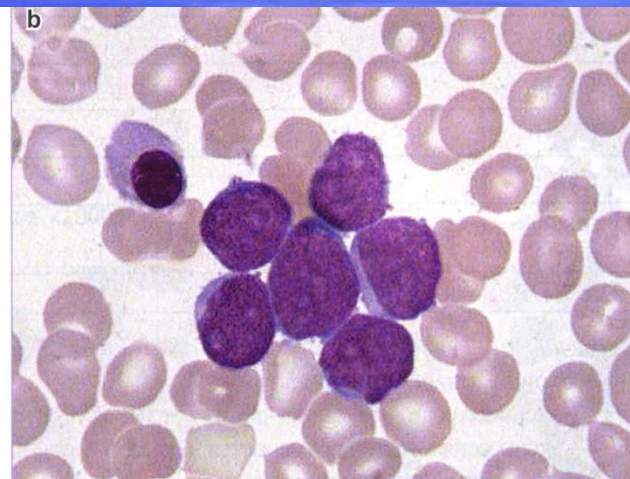
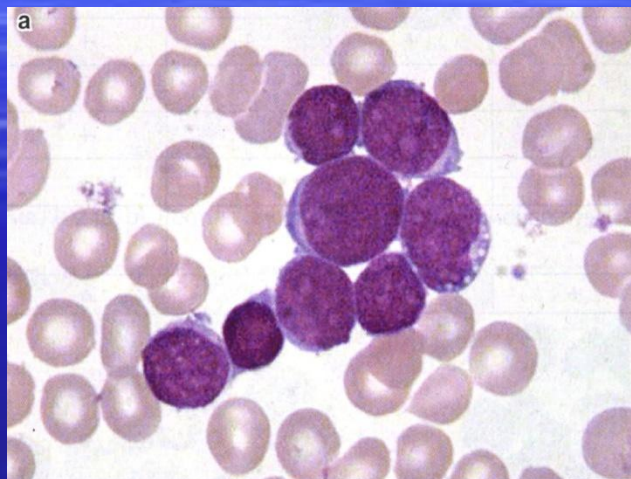


ОЛЛ (ИГХ)



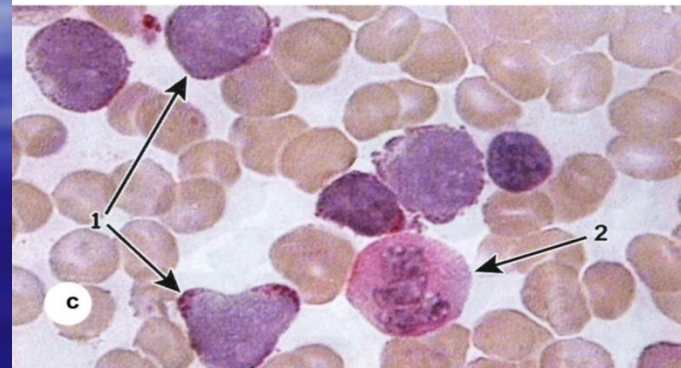
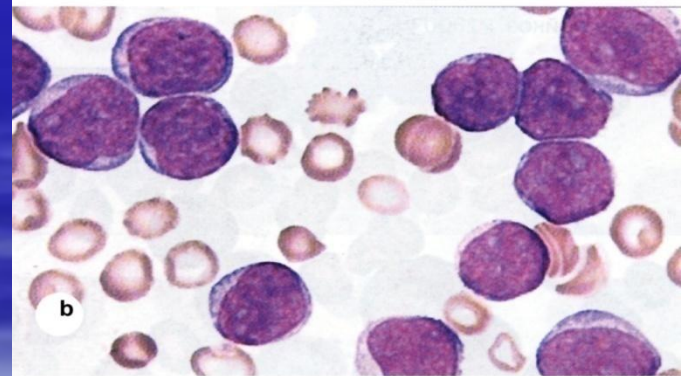
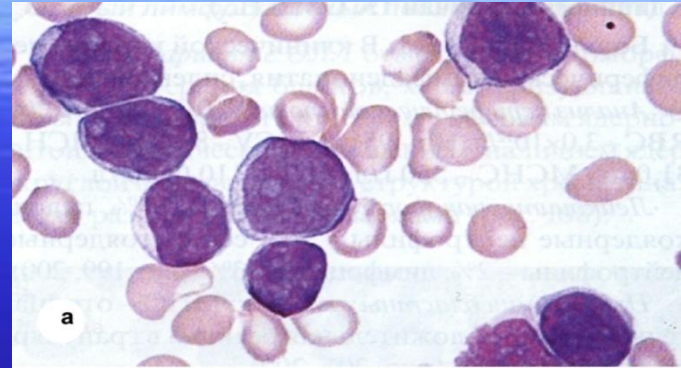
ОЛЛ

(вариант L1, кровь)



ОЛЛ

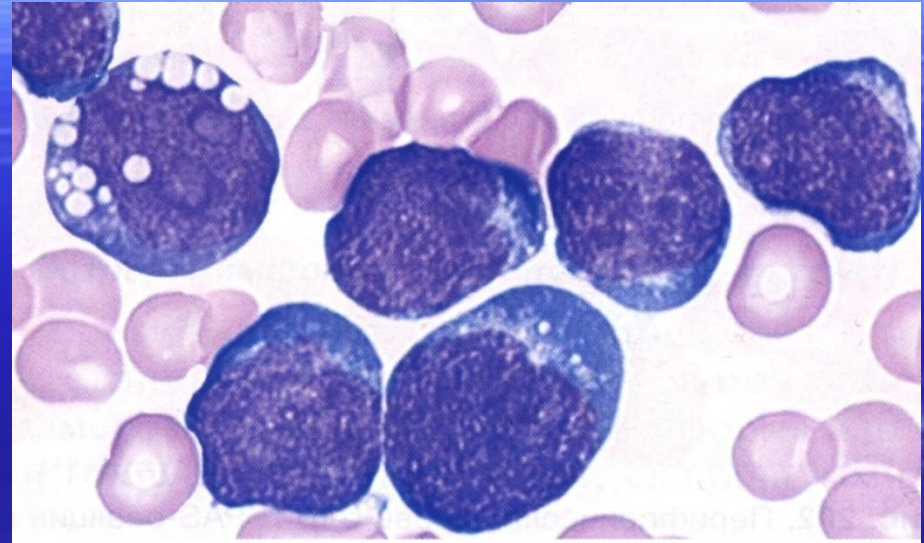
(вариант L2, кровь)



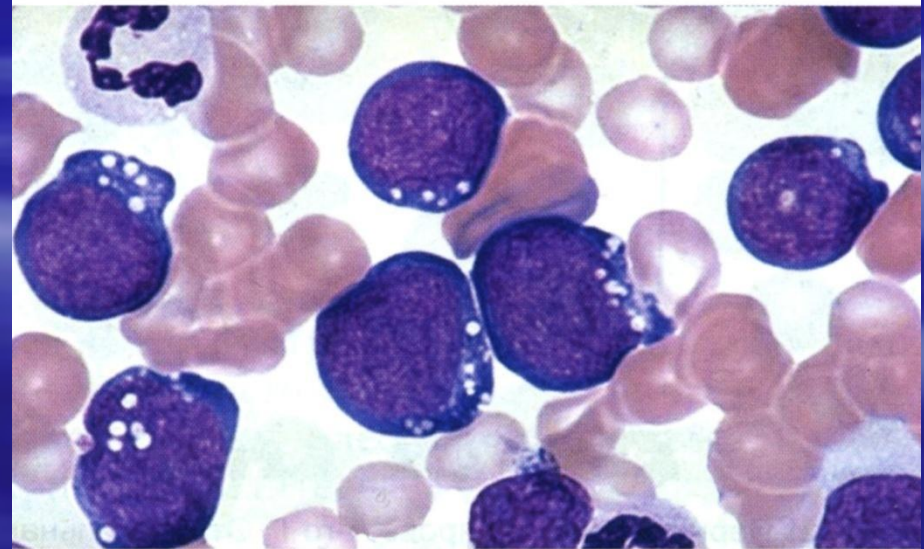
ОЛЛ

(вариант L3)

Кровь

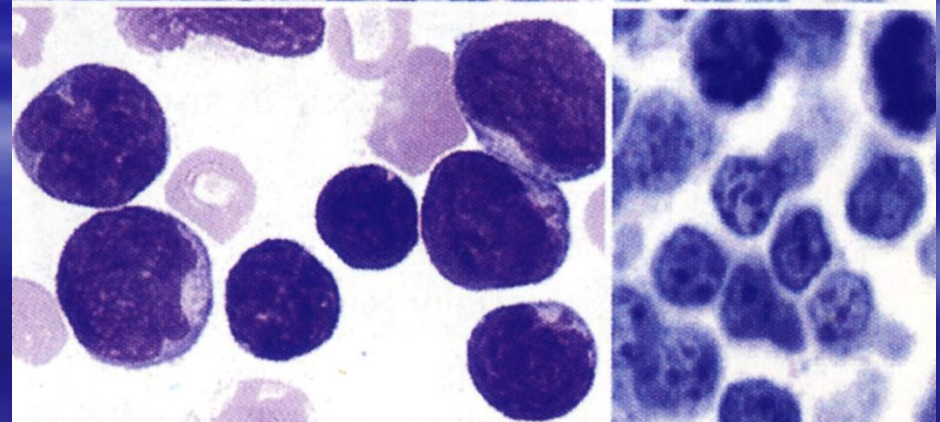
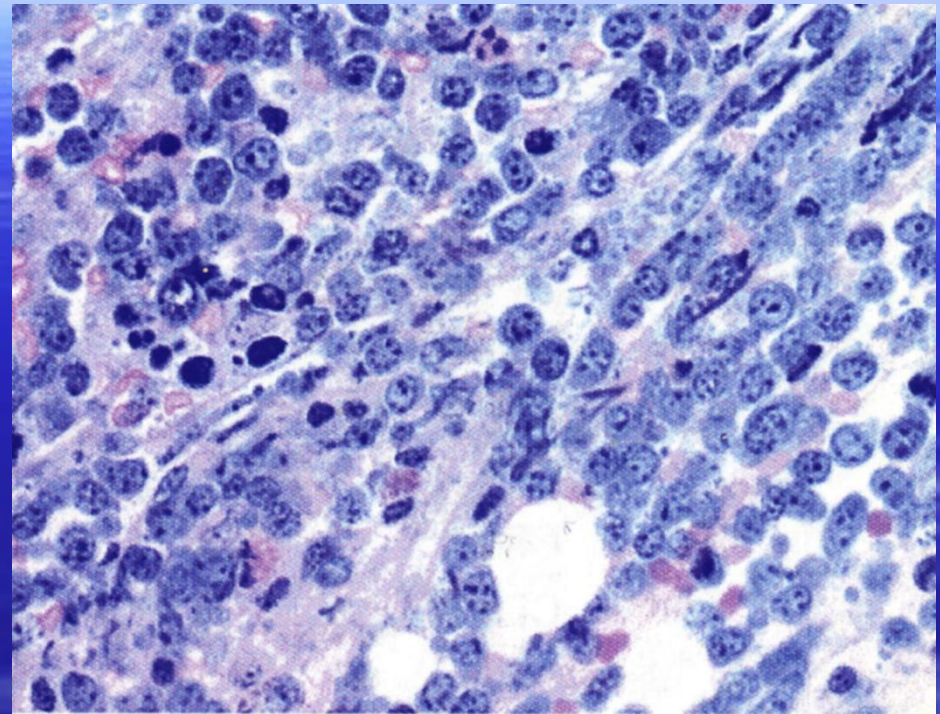


Костный мозг



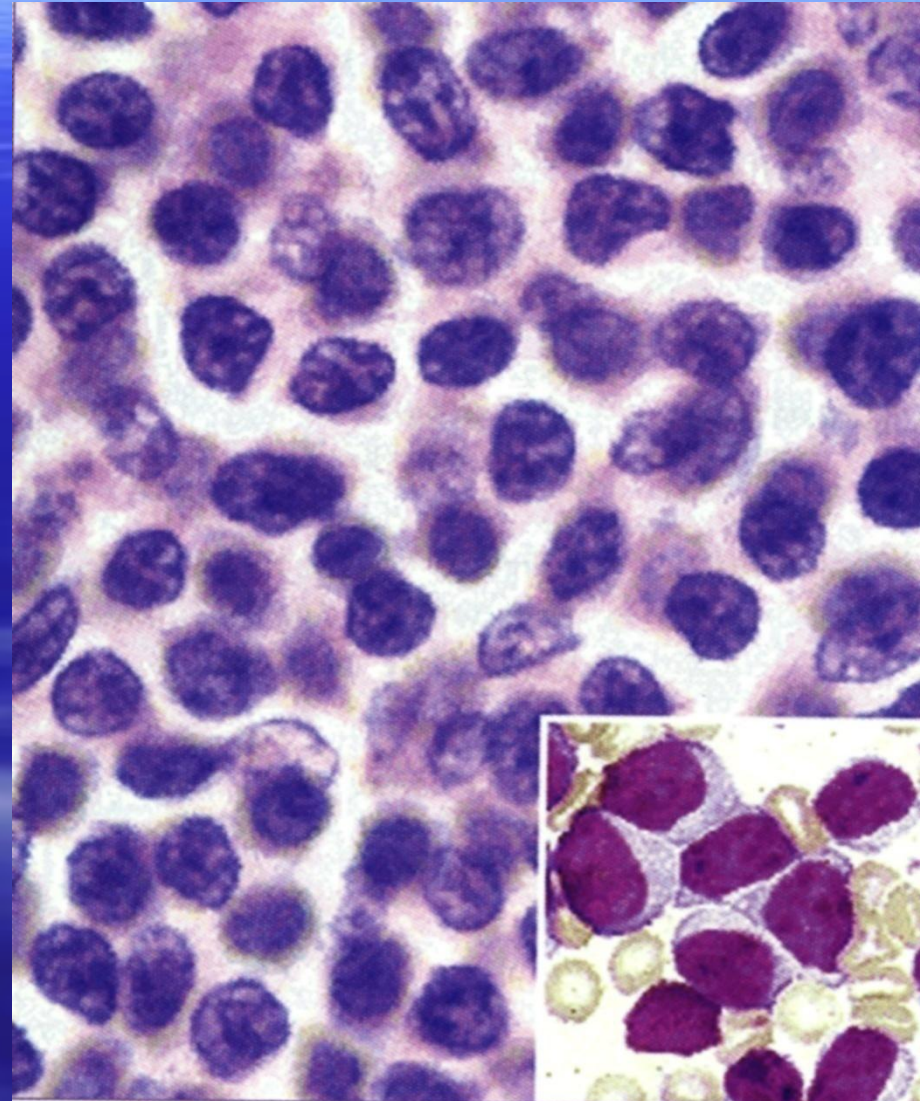
В лимфобластный лейкоз/лимфома

- **Морфология: Лимфобласты**
- **Иммунология:**
TdT (+);
CD10 (CALLA) (+/-);
Cytoplasmic (-/+);
CD19, 79a (+).
- **Генетика:**
существенных аномалий нет
- **Клинически:**
 - дети >> взрослые.
 - Заболевание агрессивное, но зачастую курабельное



В клеточная лимфома из малых лимфоцитов

- **Морфология:**
Преимущественно малые лимфоциты.
- **Иммунология:**
поверхностные IgM (+ слабо);
CD5 (+);
CD10 (-);
CD19, 20, 79a (+);
CD22 (+/-);
CD23 (+).
- **Генетика:**
Трисомия 12 или 13q;
аномалии в некоторых случаях.
- **Клинически:**
Обычно лейкемическая;
Взрослые. Вялое течение.



Лимфома из клеток мантийной зоны

- **Морфология:**

Клетки малых и средних размеров, зачастую с неправильной формой ядер и скудной бледной цитоплазмой.

Иногда опухолевые клетки становятся более крупными («бластоидный вариант»).

- **Иммунология:**

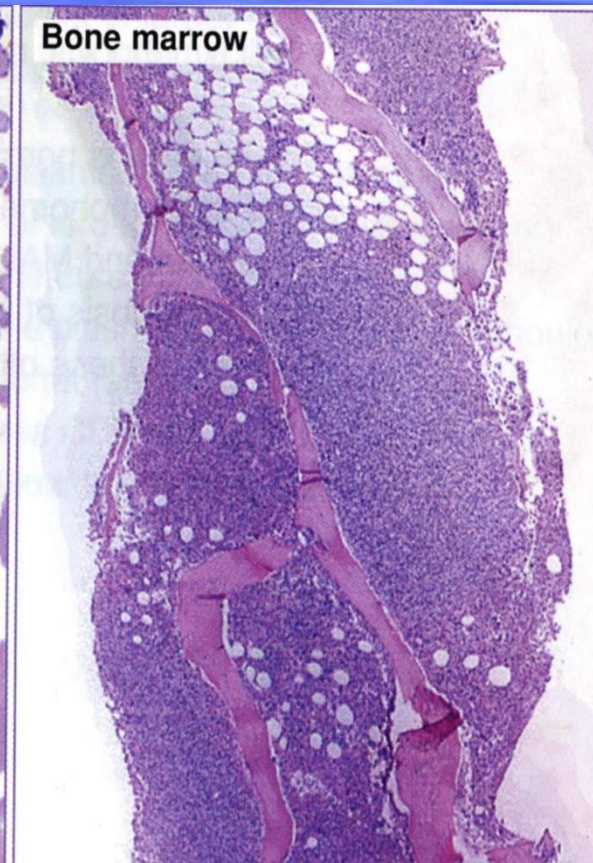
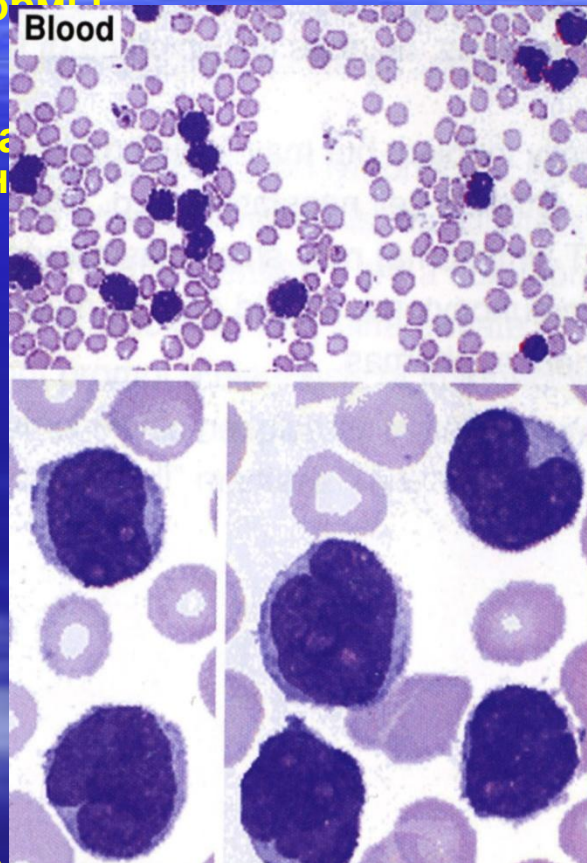
CD5 (+);
CD10 (-);
CD23 (-).
Cyclin D1 (+);

- **Генетика:**

t(11;14);
перестройка BCL

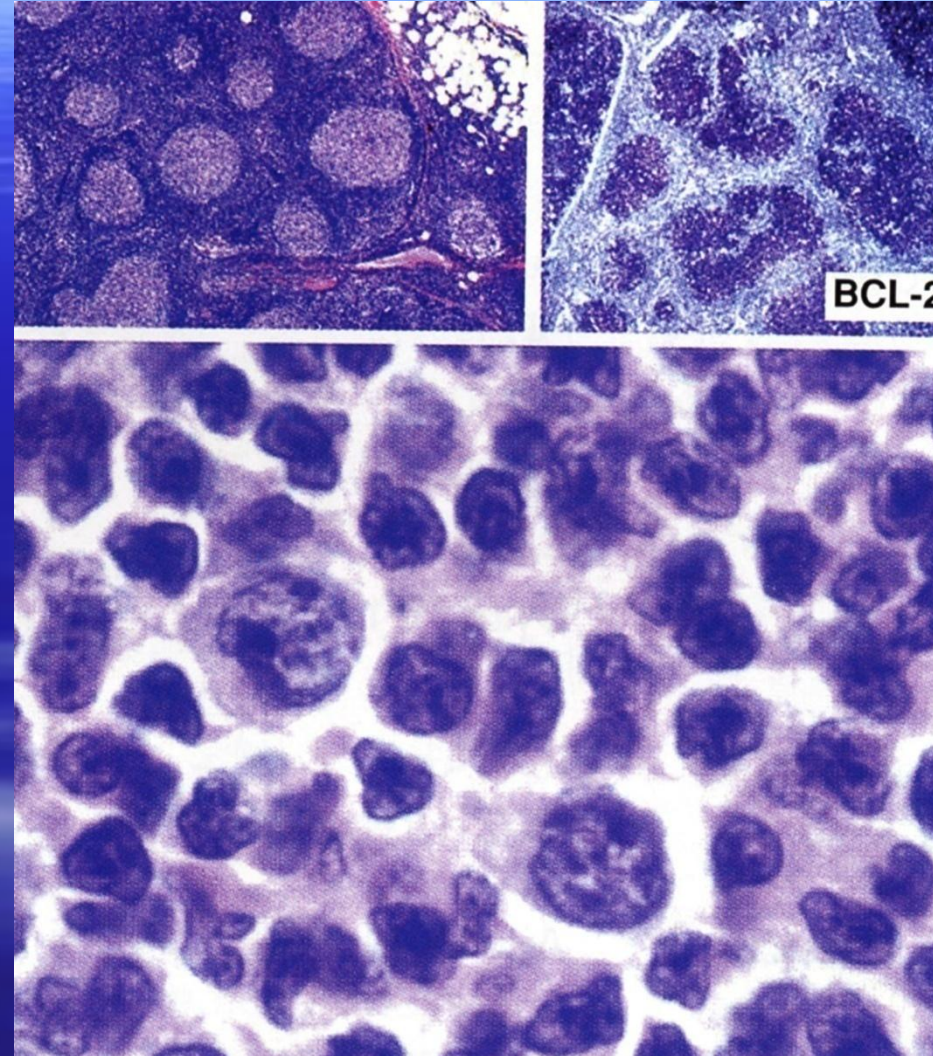
- **Клинически:**

Взрослые. Умеренно агрессивное течение (средняя выживаемость 3-4 года)



Лимфома из клеток фолликулярного центра

- **Морфология:**
Смесь бластов герминативного центра и расщепленных клеток (центробластов и центроцитов).
- **ИММУНОЛОГИЯ:**
поверхностные IgM (+);
CD5 (-);
CD10 (+/-);
CD19, 20, 22, 79a (+);
BCL-2 (+).
- **Генетика:**
t(14;18) и *BCL-2* реаранжировка в большинстве случаев.
- **Клинически:**
Взрослые. Вялое течение (средняя выживаемость 7-9 лет)



В клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки

■ Морфология:

Малые клетки типа centrocytes,
“monocytoid B cells”, лимфоциты,
плазматические клетки.

■ Иммунология:

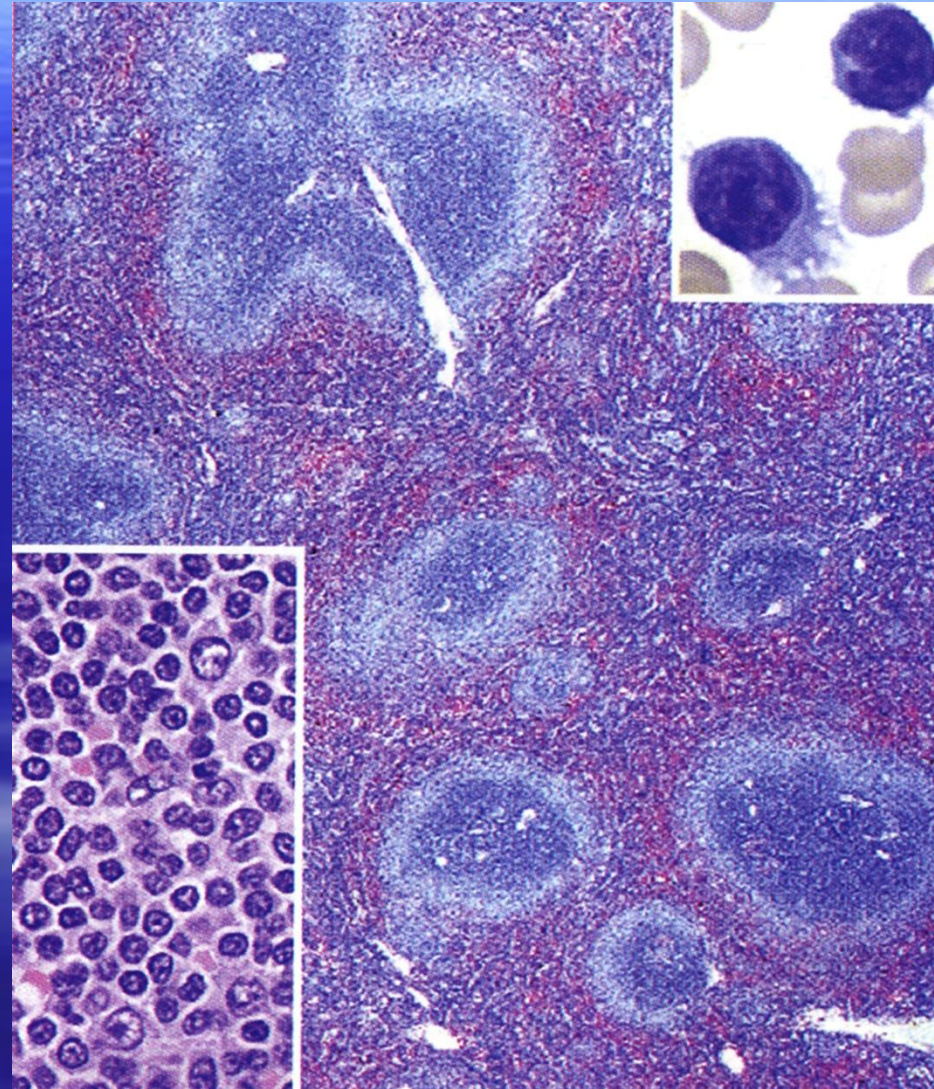
поверхностные IgM (+);
CD5, 10 (-);
CD19, 20, 22, 79a (+);
CD23 (-).

■ Генетика:

t(11;18) во многих случаях. Трисомия 3 в
некоторых случаях.

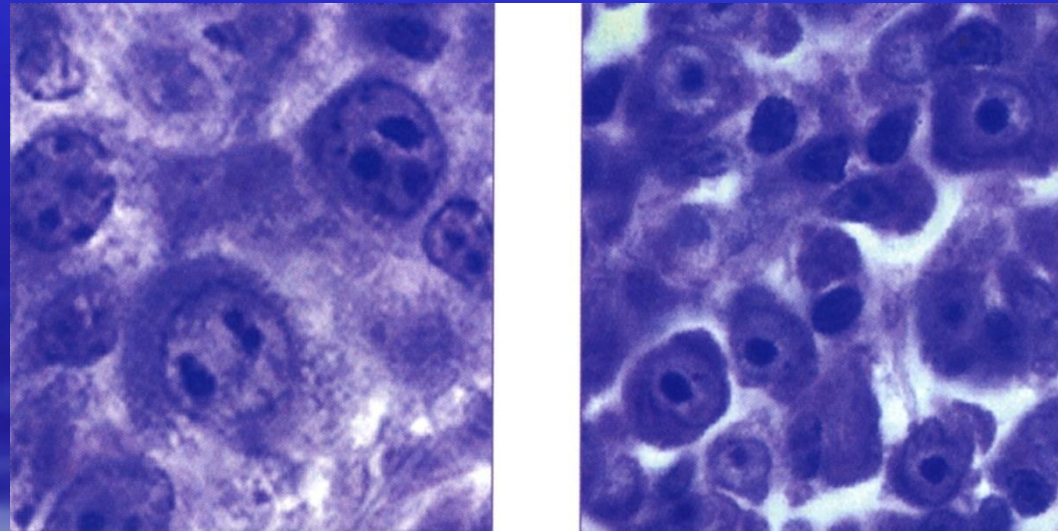
■ Клинически:

Вялое течение, зачастую локализованное.
Может трансформироваться в
крупноклеточную лимфому.



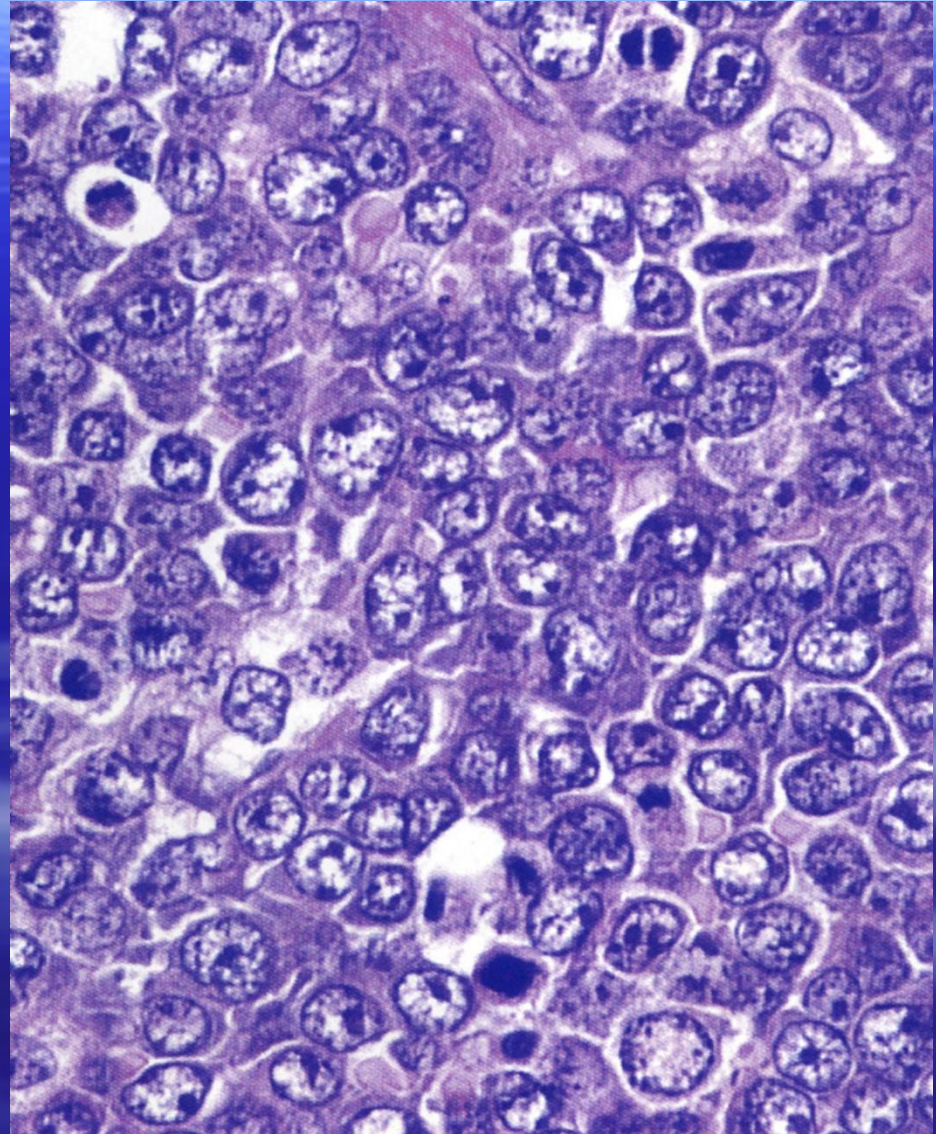
Диффузная крупноклеточная В клеточная лимфома

- **Морфология:**
Мономорфные крупные клетки с выраженными ядрышками и базофильной цитоплазмой.
- **Иммунология:**
поверхностные IgM (+/-);
цитоплазматические Ig (-/+)
CD5, 10 (-/+);
CD19, 20, 22, 79a (+);
- **Генетика:**
t(14;18) примерно в 30%; BCL-6
реаранжированные (40%) и/или
мутировавшие (75%).
- **Клинически:**
Дети или взрослые. Агрессивное
течение, но возможно
курабельное.

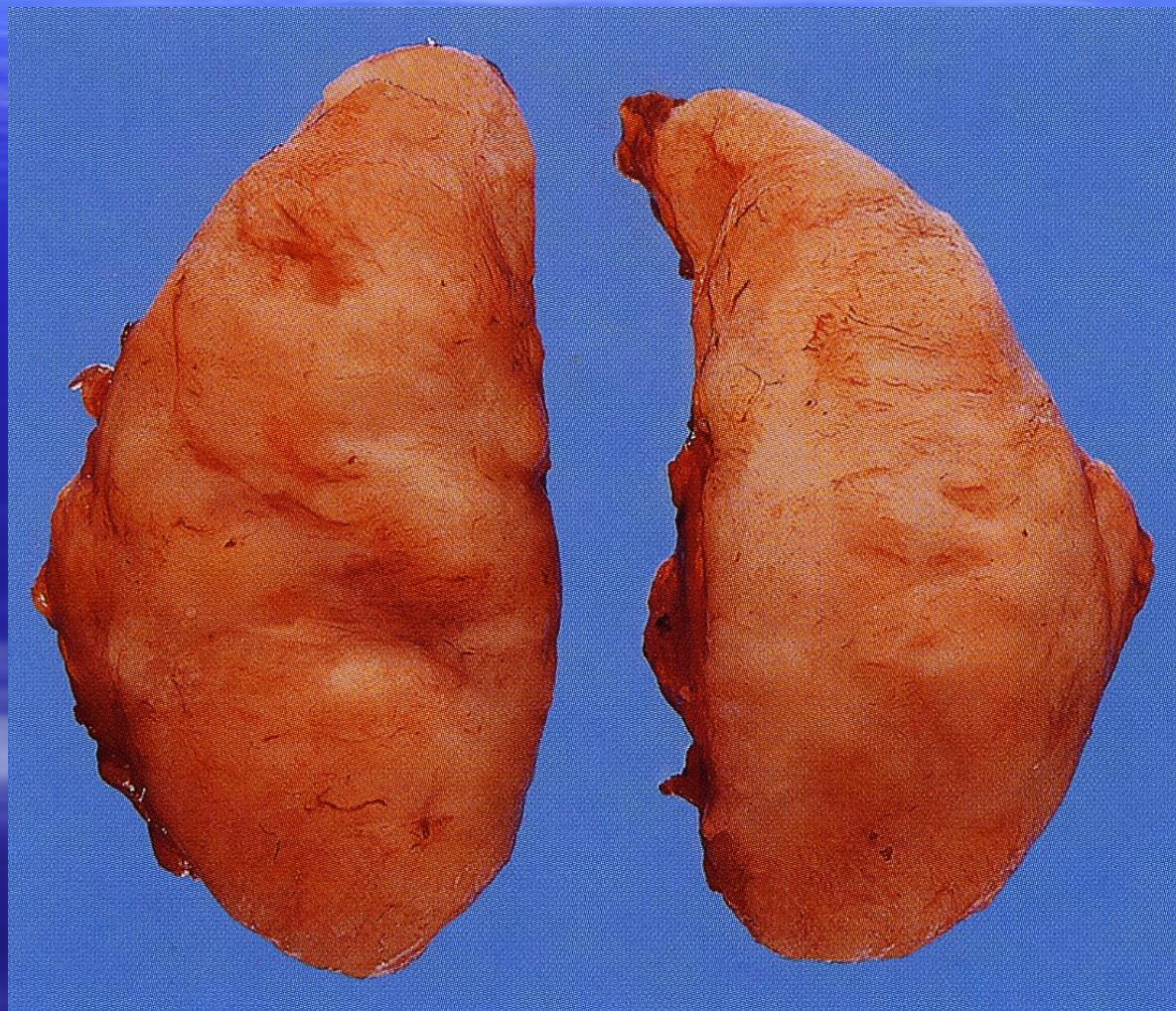


Диффузная крупноклеточная В клеточная лимфома

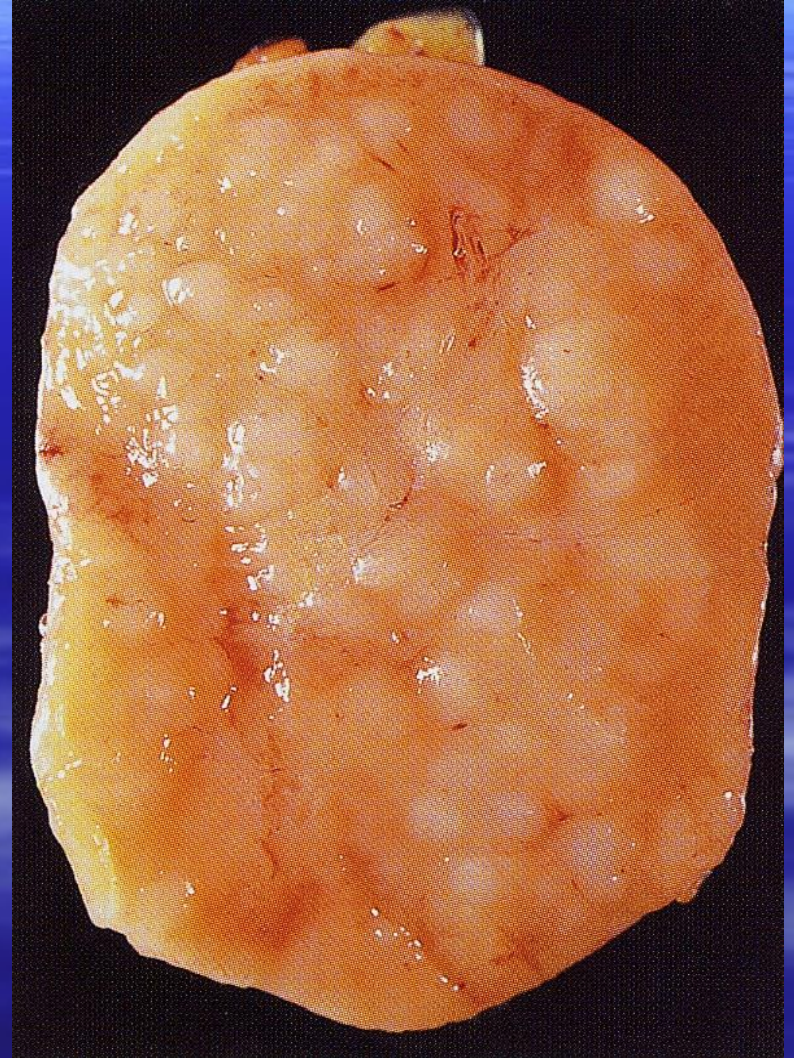
- Комбинации «центробластических» и «иммунобластических» типов (по Кильской схеме).



Диффузная злокачественная лимфома



Нодулярная злокачественная лимфома

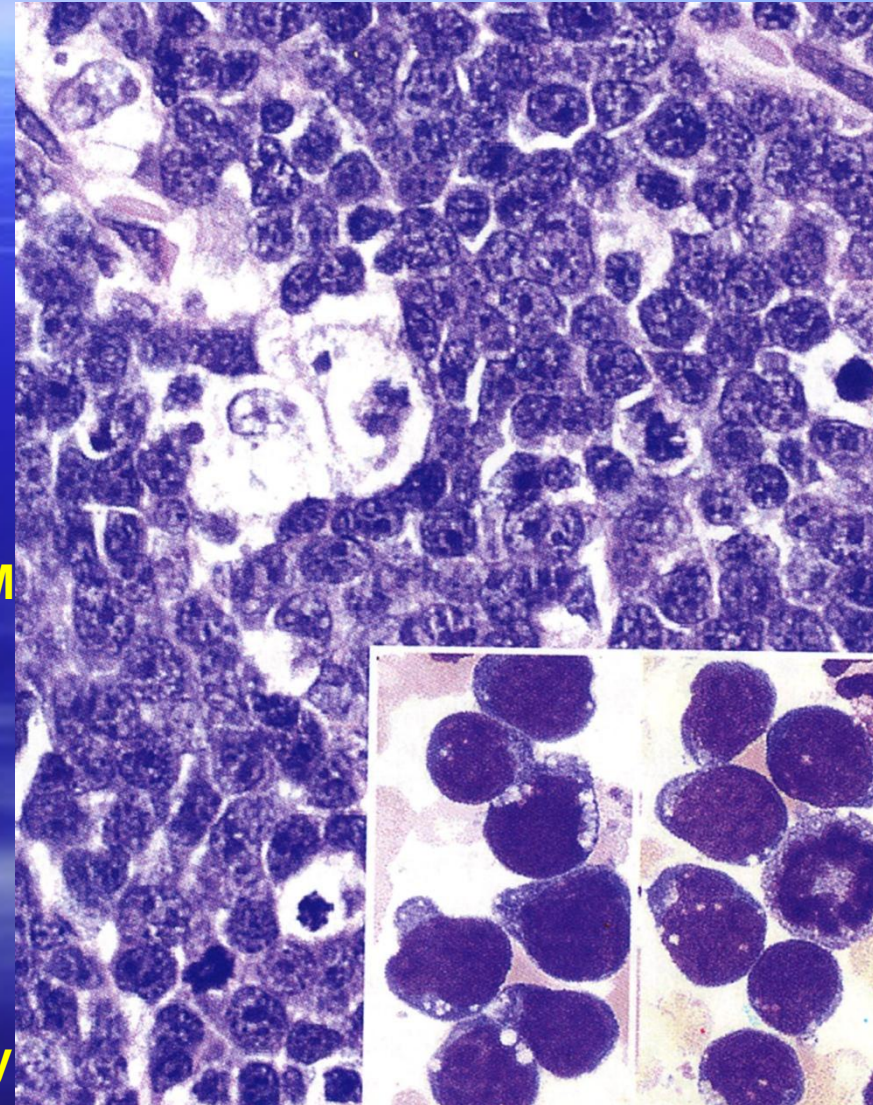


Лимфома Беркитта



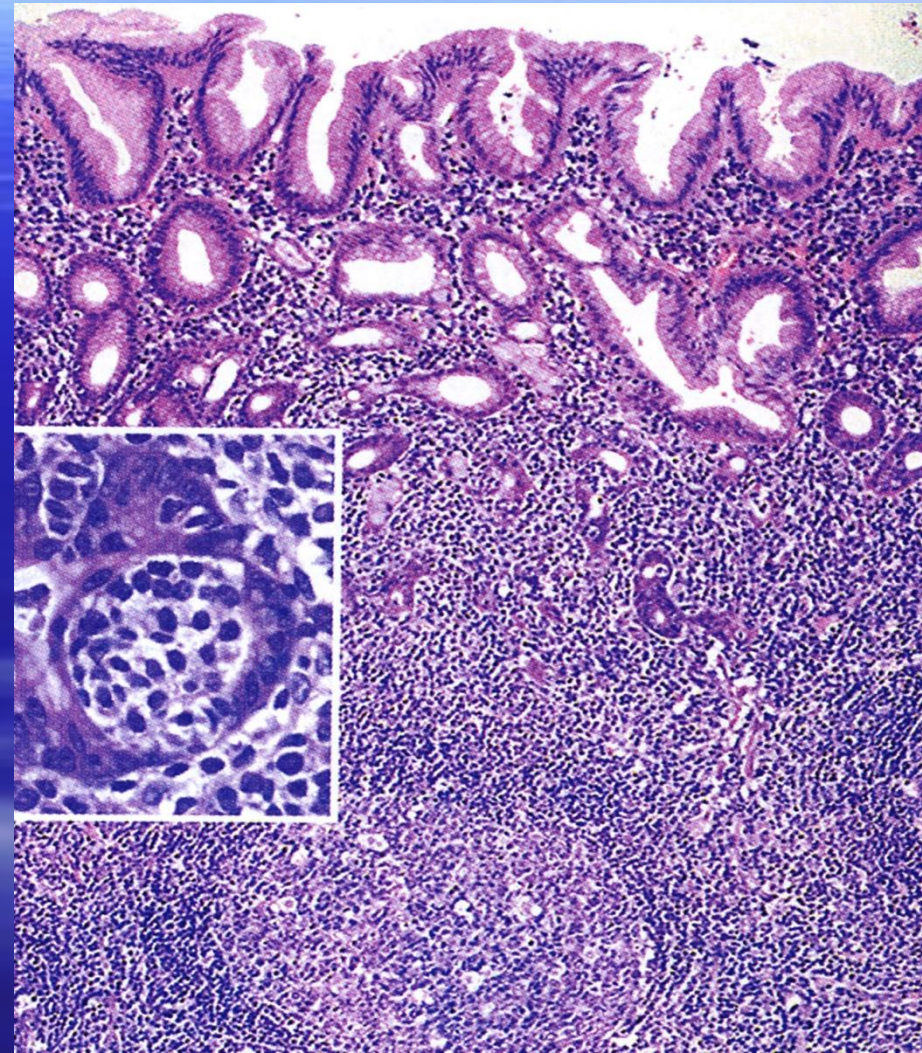
Лимфома Беркитта

- **Морфология:** Клетки средних размеров, базофильная цитоплазма, вид “звездного неба”, высокая митотическая активность.
- **Иммунология:** поверхностные IgM (+); CD5, 23 (-); CD10 (+); CD 19, 20, 22, 79a (+); Ki67 >85% клеток.
- **Генетика:** t(2;8), t(8;14), или t(8;22). Рearанжировка c-MYC
- **Клинически:** дети >> взрослые. Течение агрессивное, но курабельное у детей.



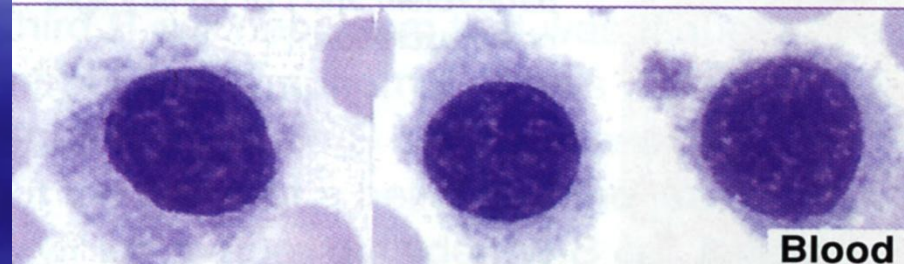
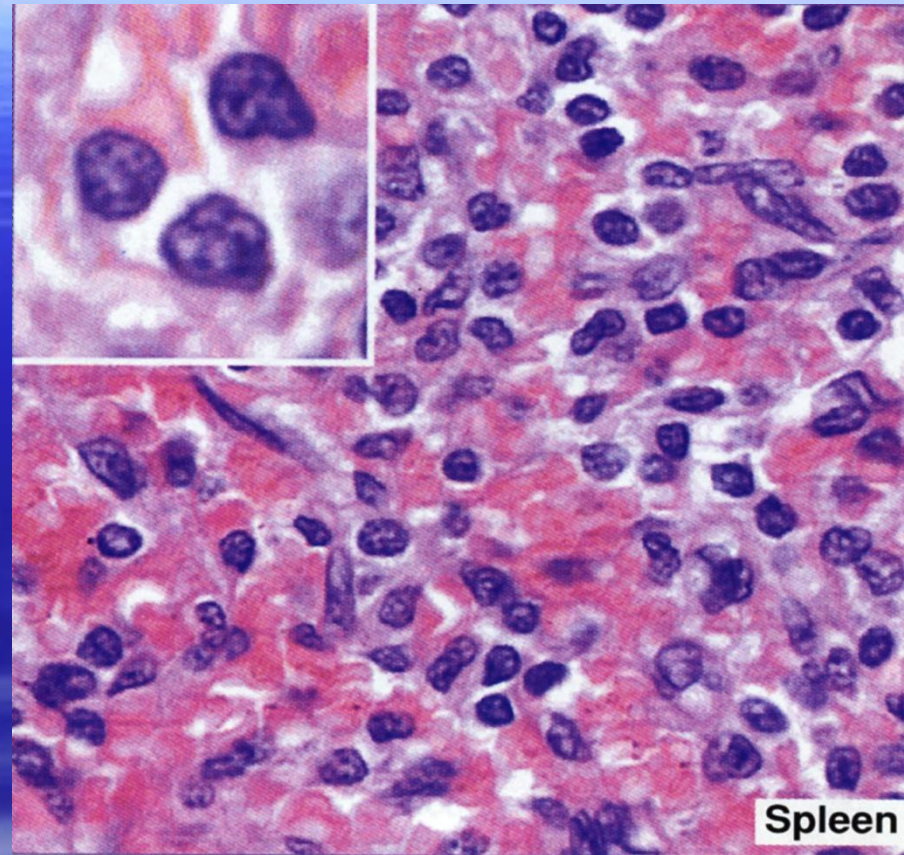
В клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны (MALT-type)

- **Морфология:**
Малые клетки типа centrocytes,
“моноцитоподобные В клетки”,
лимфоциты, плазматические клетки.
- **Иммунология:**
поверхностные IgM (+);
CD5, 10 (-);
CD19, 20, 22, 79a (+);
CD23 (-).
- **Генетика:**
Аномалий селезенки нет.
- **Клинически:**
Спленомегалия? Обычно
лейкемическая.



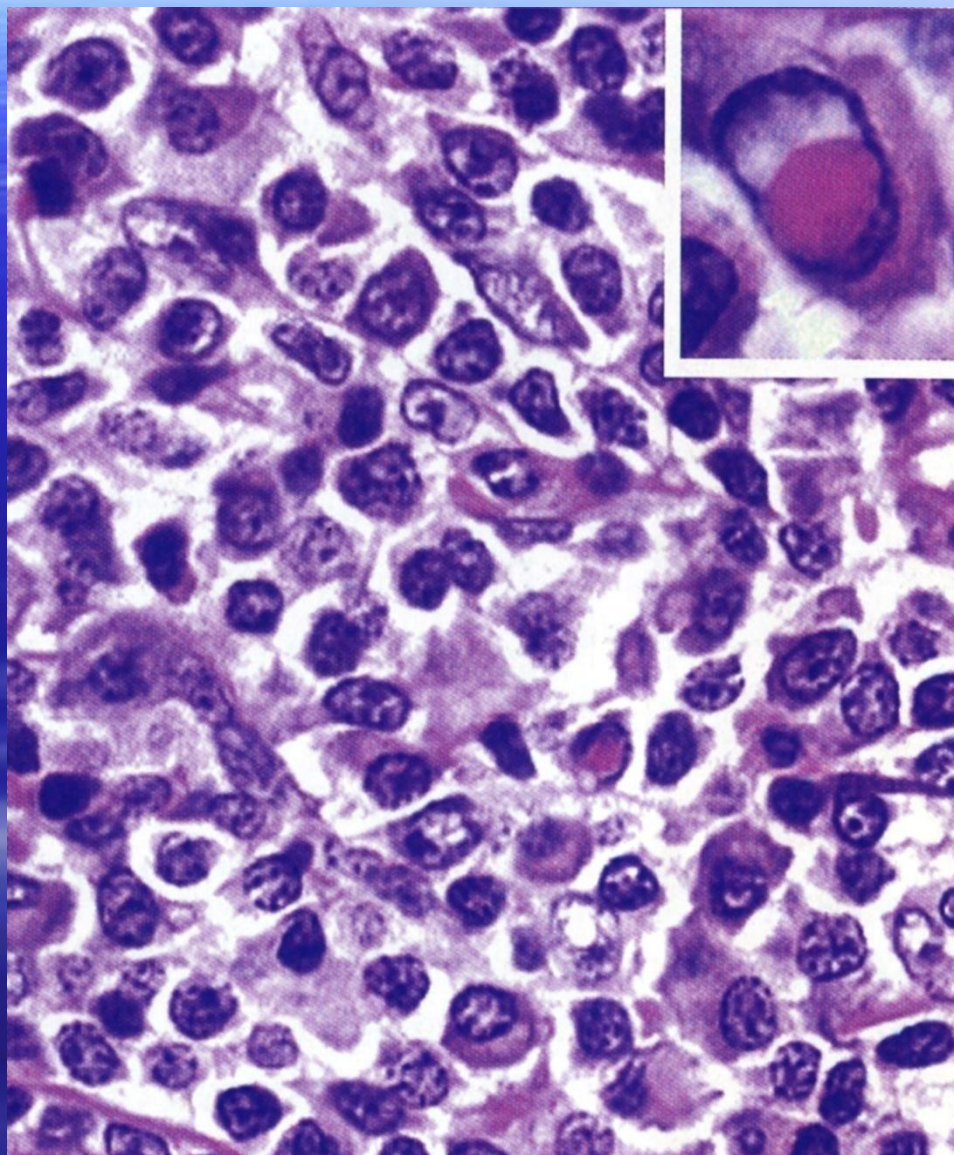
Волосато-клеточный лейкоз (Hairy Cell Leukemia)

- **Морфология:**
Малые лимфоидные клетки с бобовидными ядрами и бледной цитоплазмой.
- **Иммунология:**
поверхностные IgM (+);
CD5, 10, 23 (+);
CD11, 25 (+);
CD19, 20, 22, 79a (+)
CD103 (MLA) (+).
- **Генетика:**
Специфические нарушения отсутствуют.
- **Клинически:**
Взрослые, зачастую со спленомегалией и панцитопенией.



Иммуноцитома

- **Морфология:**
плазмоцитоидные лимфоциты, плазматические клетки (+/- Dutcher bodies).
Лимфоциты
- **Иммунология:**
поверхностные IgM (+);
цитоплазменные Ig (+);
CD5, 10 (-);
CD10 (-);
CD19, 20, 22, 79a (+);
- **Генетика:**
Без специфических аномалий.
- **Клинически:**
Взрослые. Вялое течение.



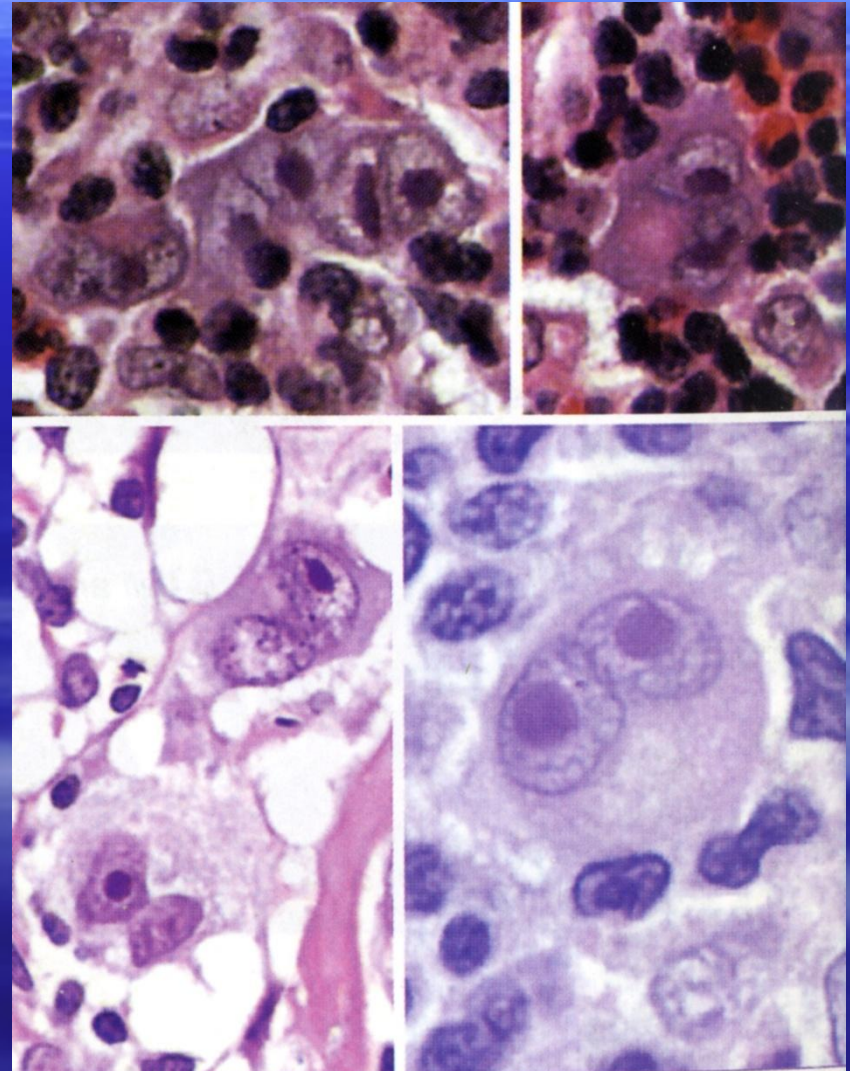
Томас Ходжкин (Thomas Hodgkin; 1798-1866)

- Томас Ходжкин в период своего пребывания куратором музея Guy's Hospital в 1830-х годах описал 7 случаев лимфаденопатии. Исследование материала от 4 случаев, сохранившихся в музее, показало, что два из них определенно представляли болезнь Ходжкина, один, возможно, был неходжкинской лимфомой и один являлся воспалительным (скорее всего, туберкулезным) процессом.



Клетки Рида-Штернберга

- Клетки Рида-Штернберга

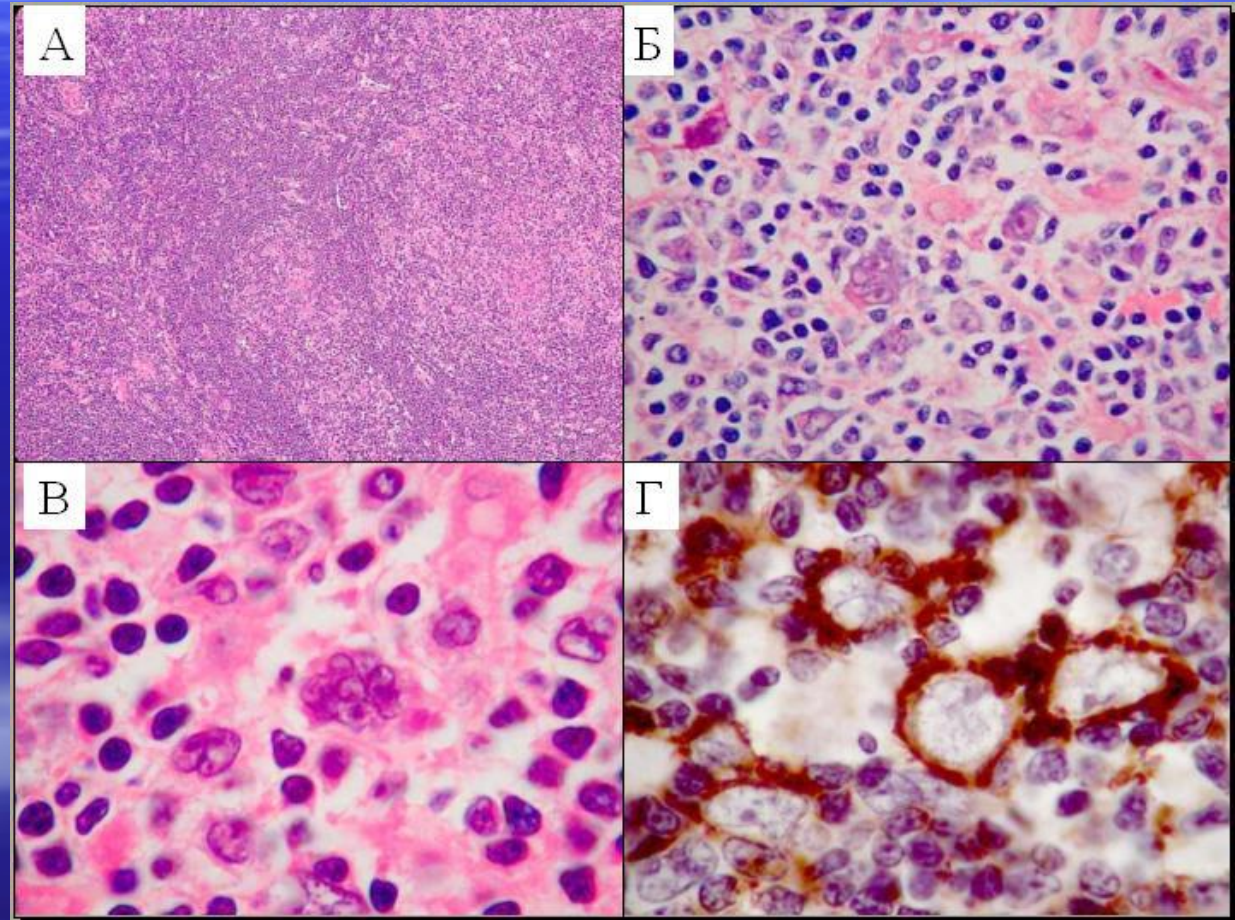


Лимфома Ходжкина:

А: ткань лимфоузла замещена однообразными инфильтратами нодулярного строения

Б, В: Опухолевые клетки представлены клетками Рида-Штернберга

Г: Опухолевые клетки окрашиваются В-клеточными антигенами (окраска на CD20)

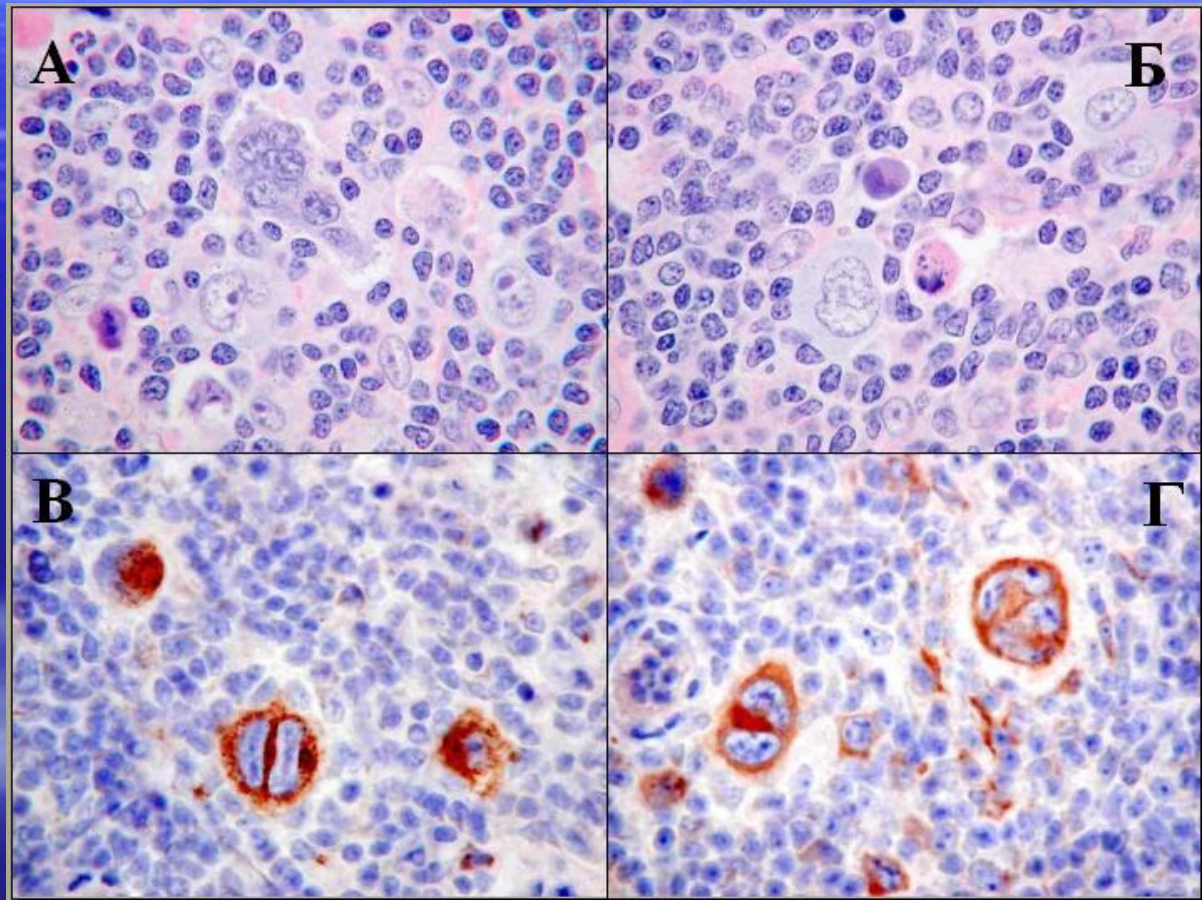


Классическая лимфома Ходжкина

А,Б: клетки Рида-Штернберга.

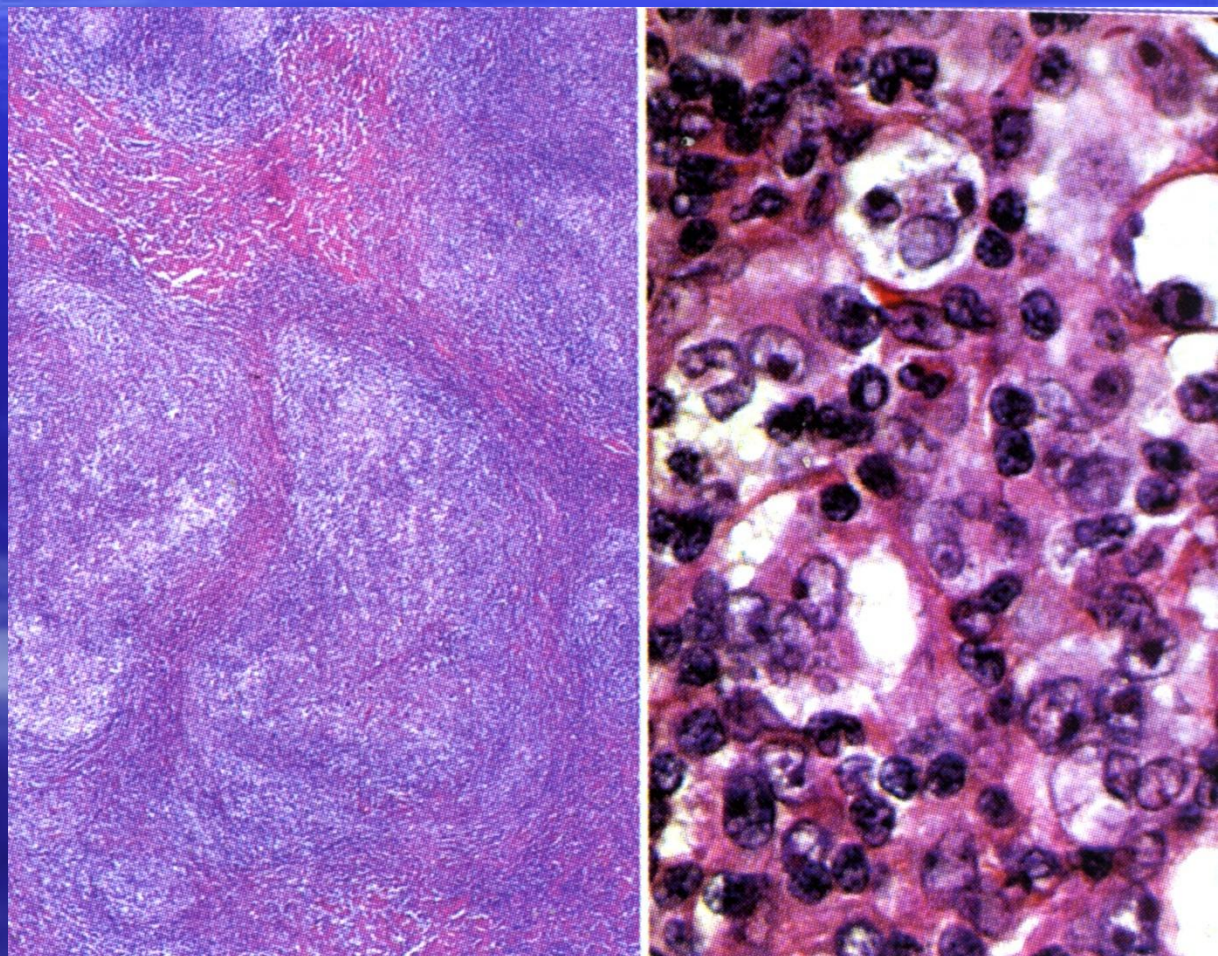
В: экспрессия CD30

Г: экспрессия CD15.



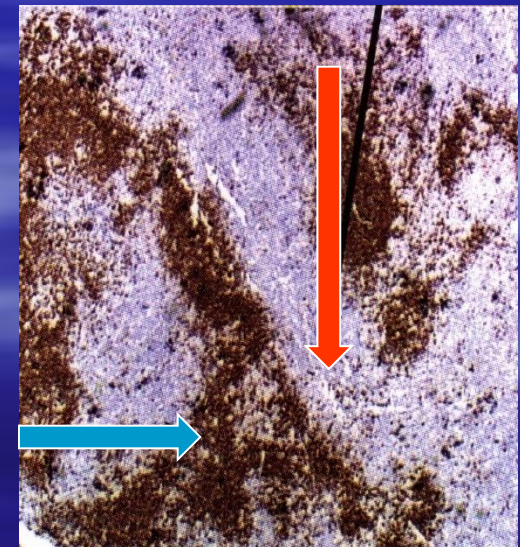
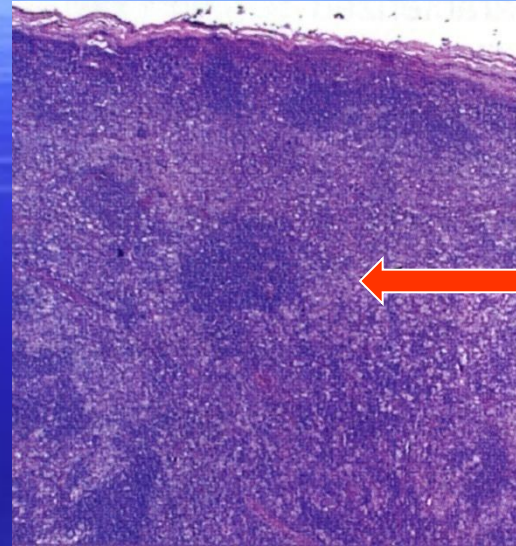
Лимфома Ходжкина: нодулярный склероз

Нодулярный склероз характеризуется выраженным распространением фиброзных тяжей, разнонаправленных в пораженных тканях, утолщением капсулы лимфатического узла и появлением «лакунарных» клеток – морфологического варианта клеток Рида-Штернберга, формирующегося когда цитоплазма этих клеток спадается в фиброзном окружении.

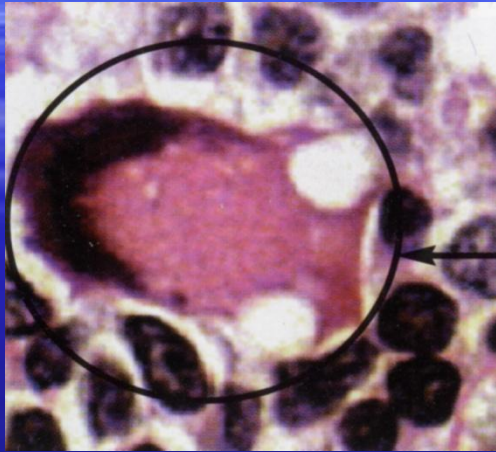


Лимфома Ходжкина: смешанноклеточный вариант

- Окраска ГЭ, малое увеличение
- В-клеточные области
Смешанноклеточные области
- ИГХ экспрессия В-клеток. Видны остатки фолликулов, разделенные интерфолликулярными областями

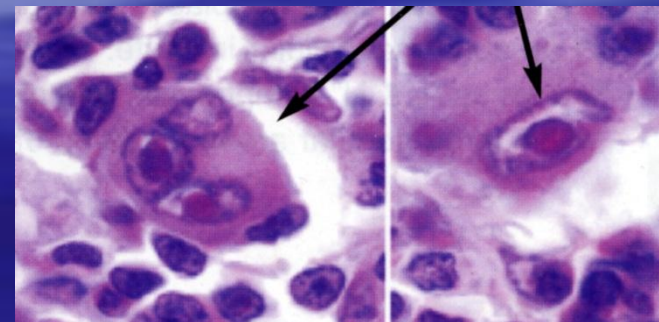
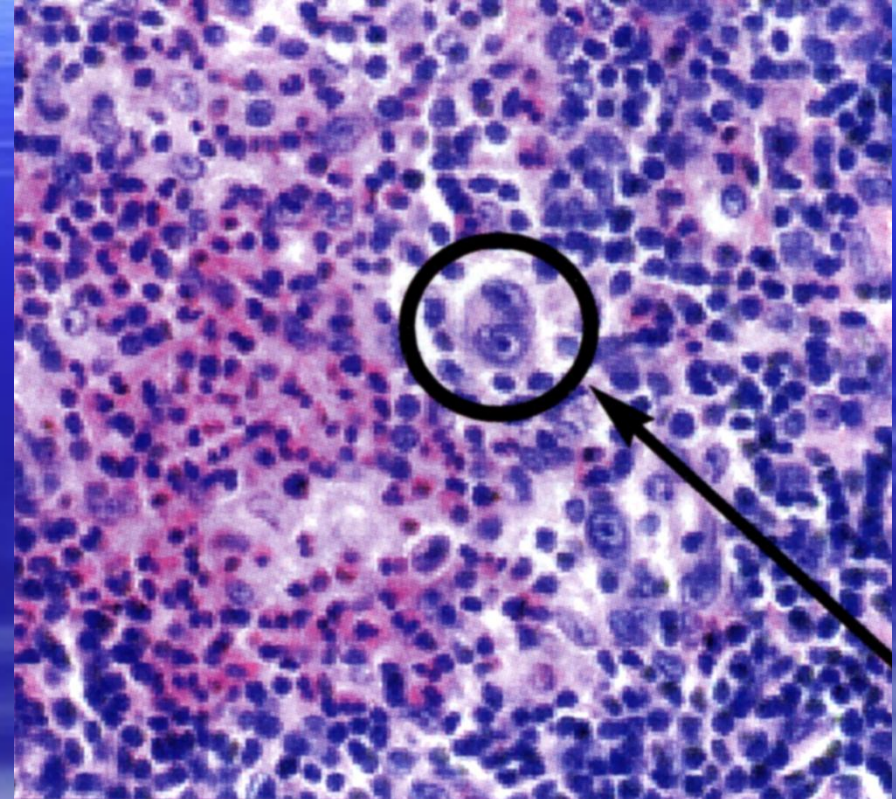


Лимфома Ходжкина: смешанноклеточный вариант

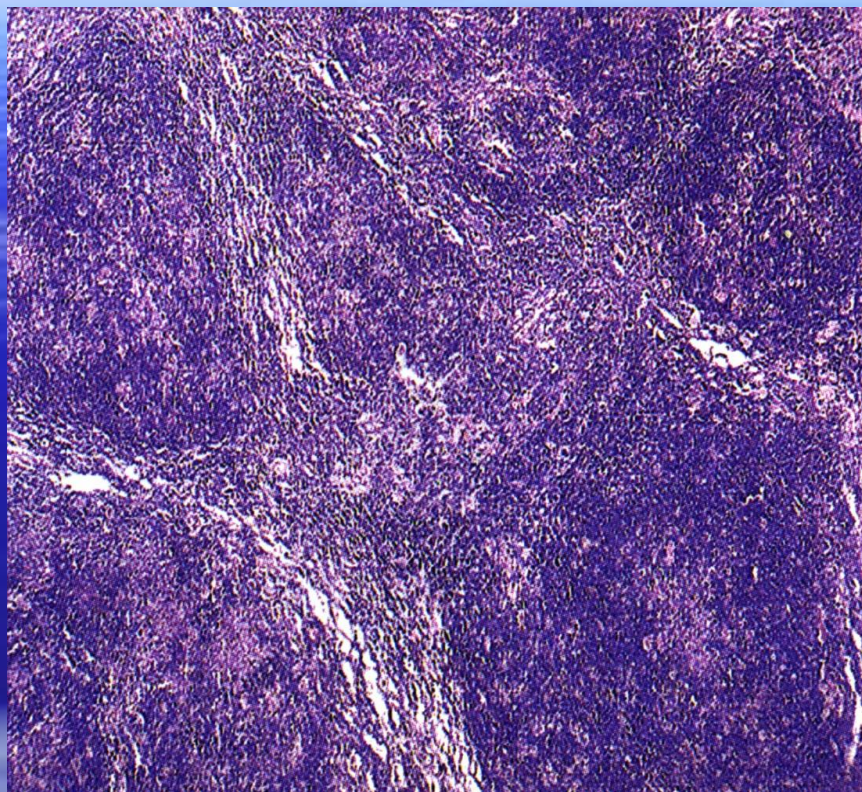


- Мумифицированная клетка.

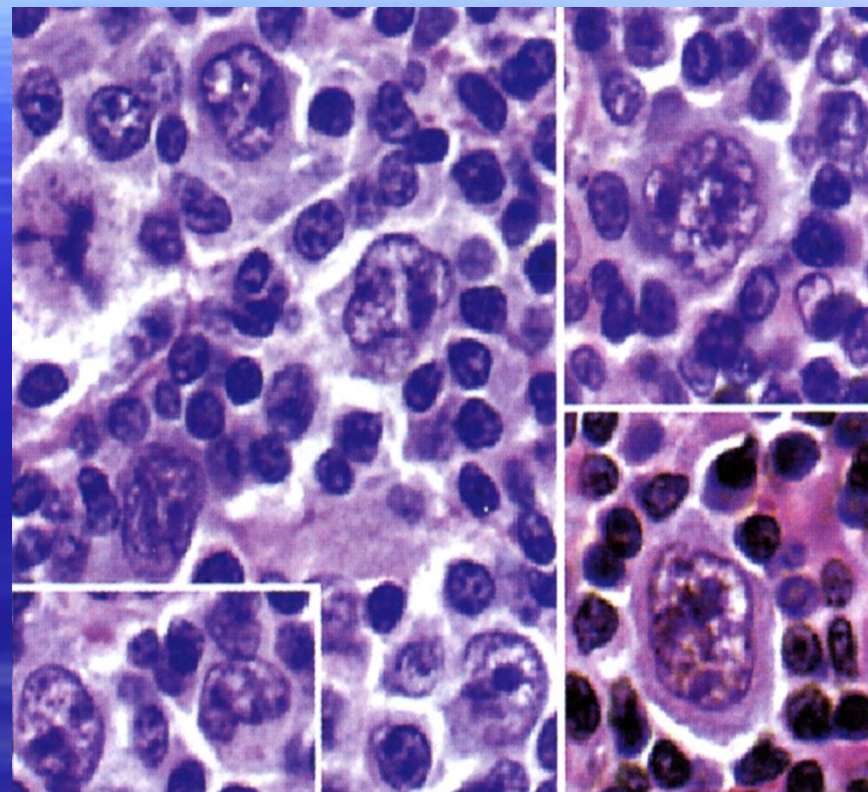
Часто обнаруживаются апоптотические или «мумифицированные» неопластические клетки.



Лимфома Ходжкина: преобладание лимфоидной ткани



Малое ув.

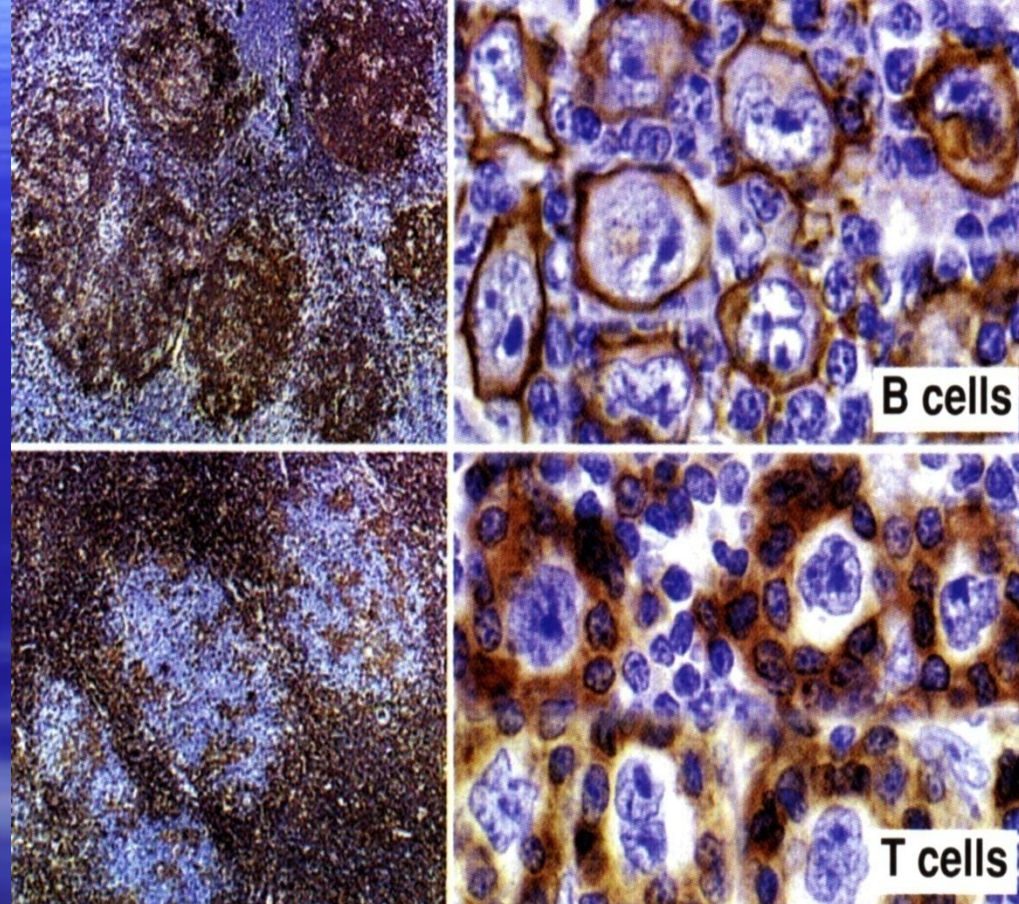


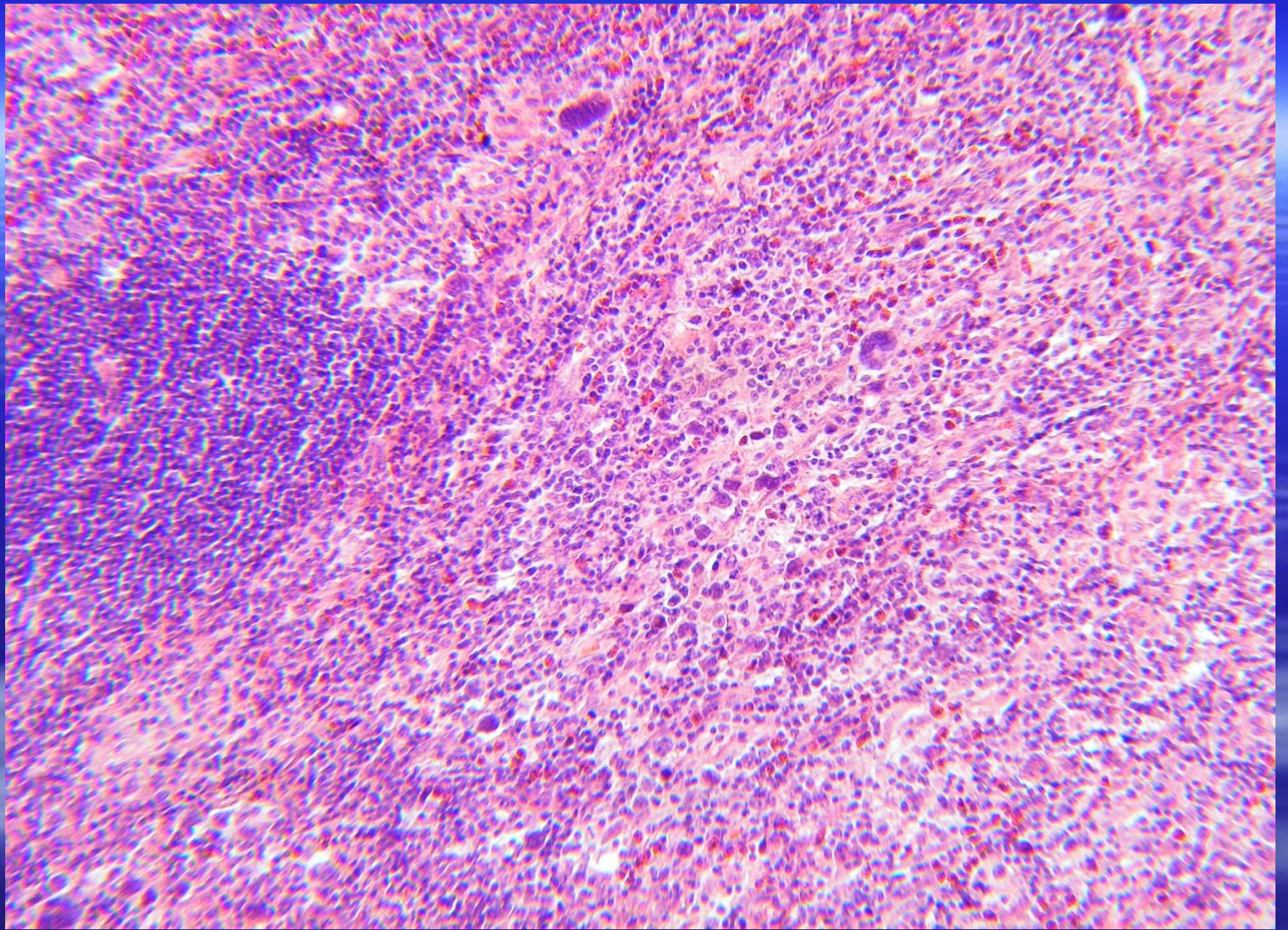
Большое ув.

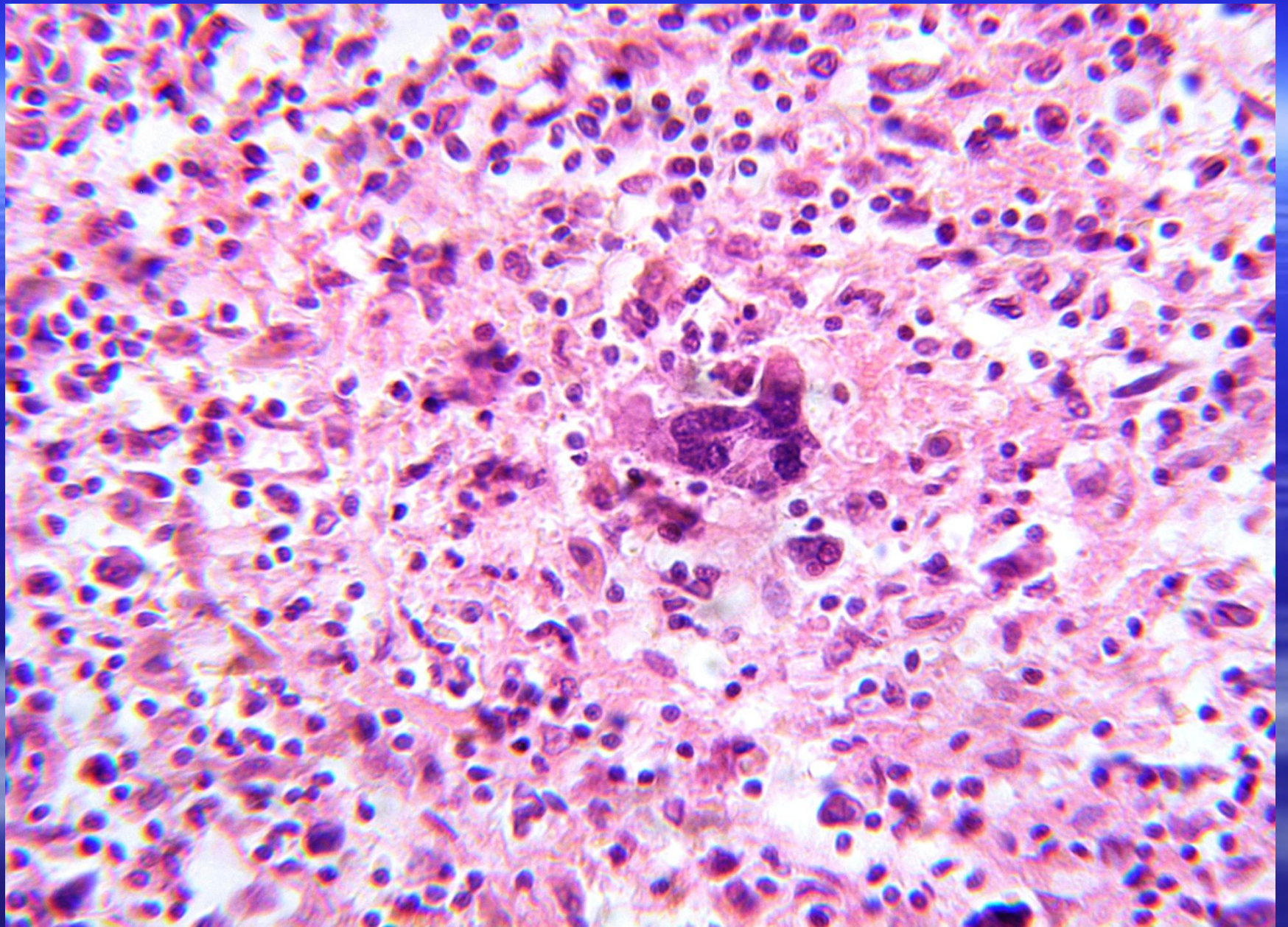
Преобладание лимфоидной ткани при БХ скудное количество неопластических клеток наблюдается на фоне патологического клеточного инфильтрата. Т.о., большинство неопластических клеток, известных как “L & H” (лимфоцитарных и гистиоцитарных) или «попкорн»-клеток, расположенных в обширных нодулярных полях, образованных мелкими лимфоидными клетками.

Лимфома Ходжкина: преобладание лимфоидной ткани

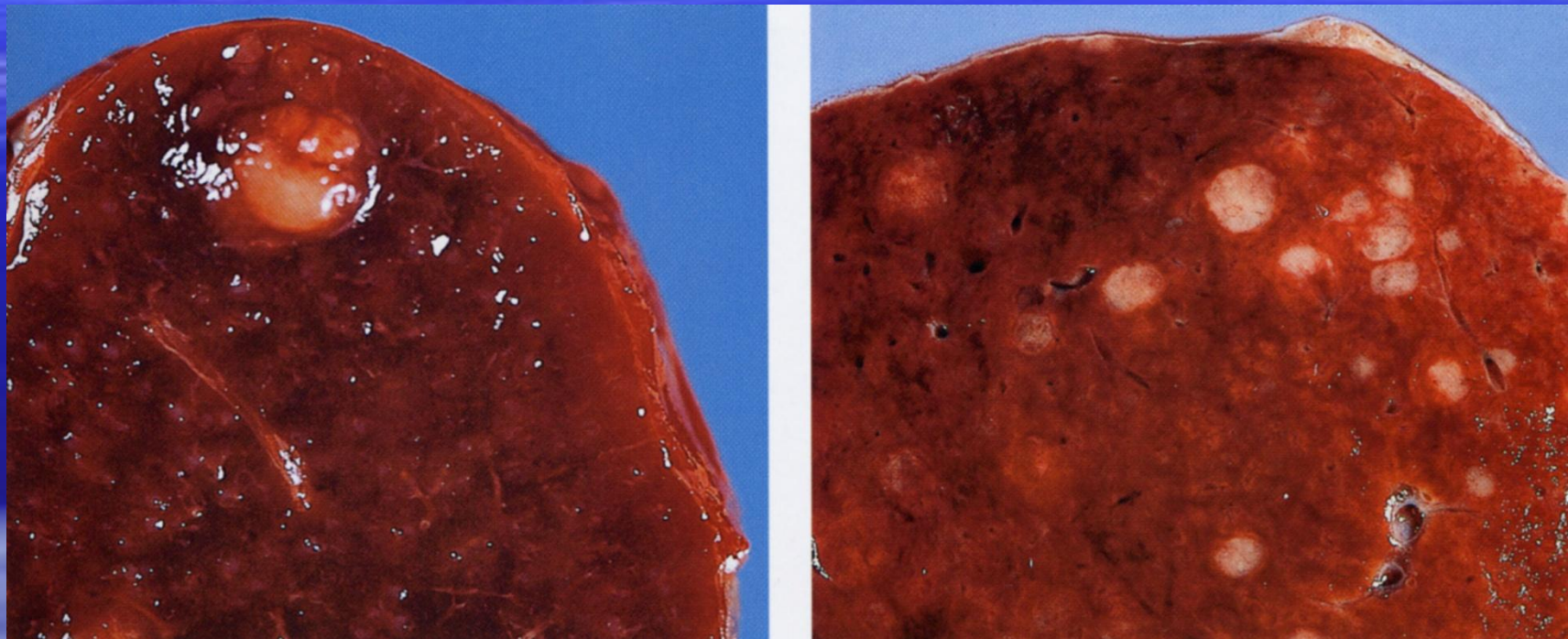
- ИГХ исследование показывает, что узлы содержат обширную сеть фолликулярных дендритных клеток, и что лимфоидные клетки почти все являются поликлональными малыми В лимфоцитами, экспрессирующими как IgM, так и IgG.
- Т клетки присутствуют в узлах в гораздо меньшем количестве и многие из них обнаруживаются вокруг клеток «L & H».



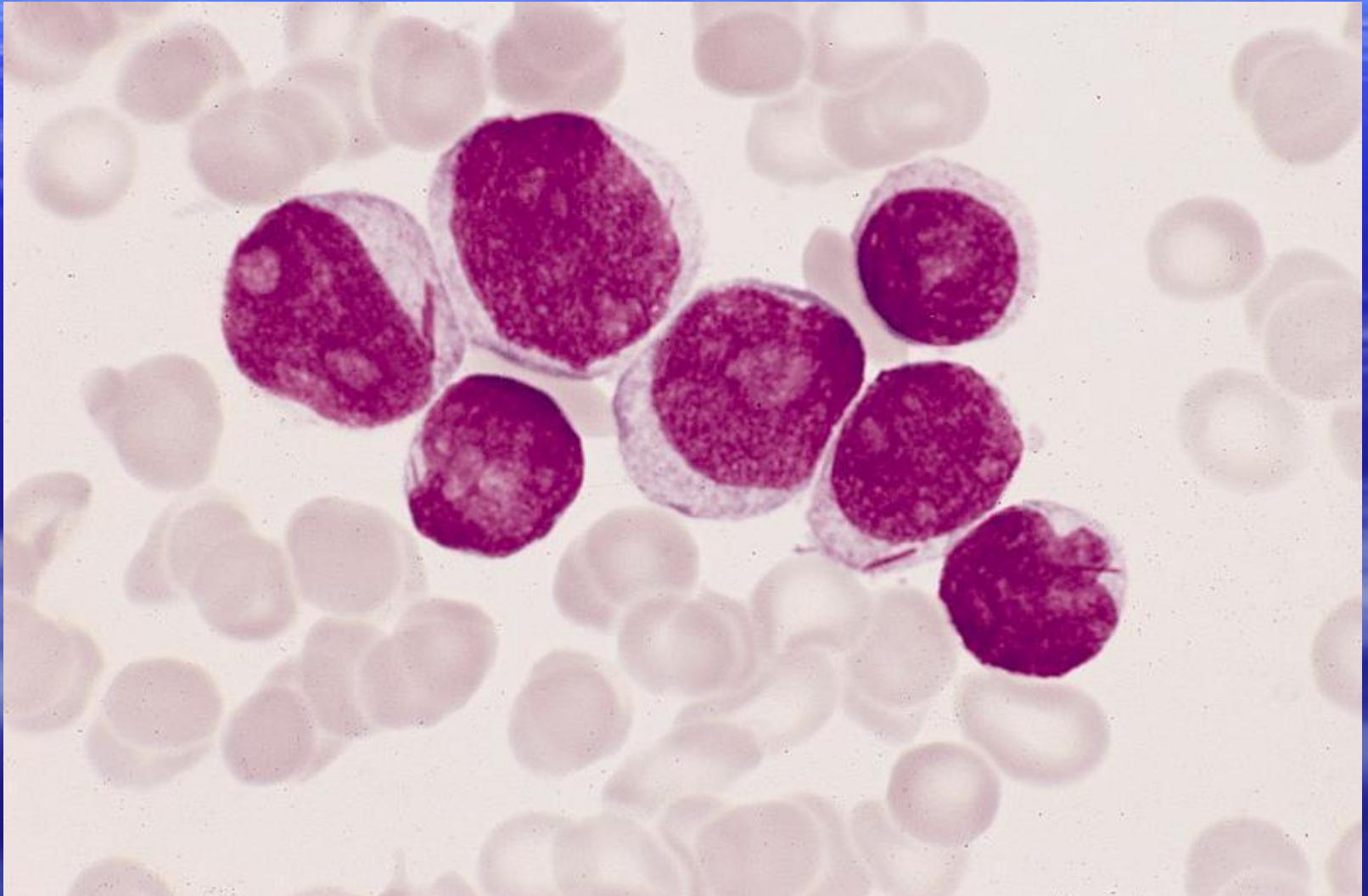




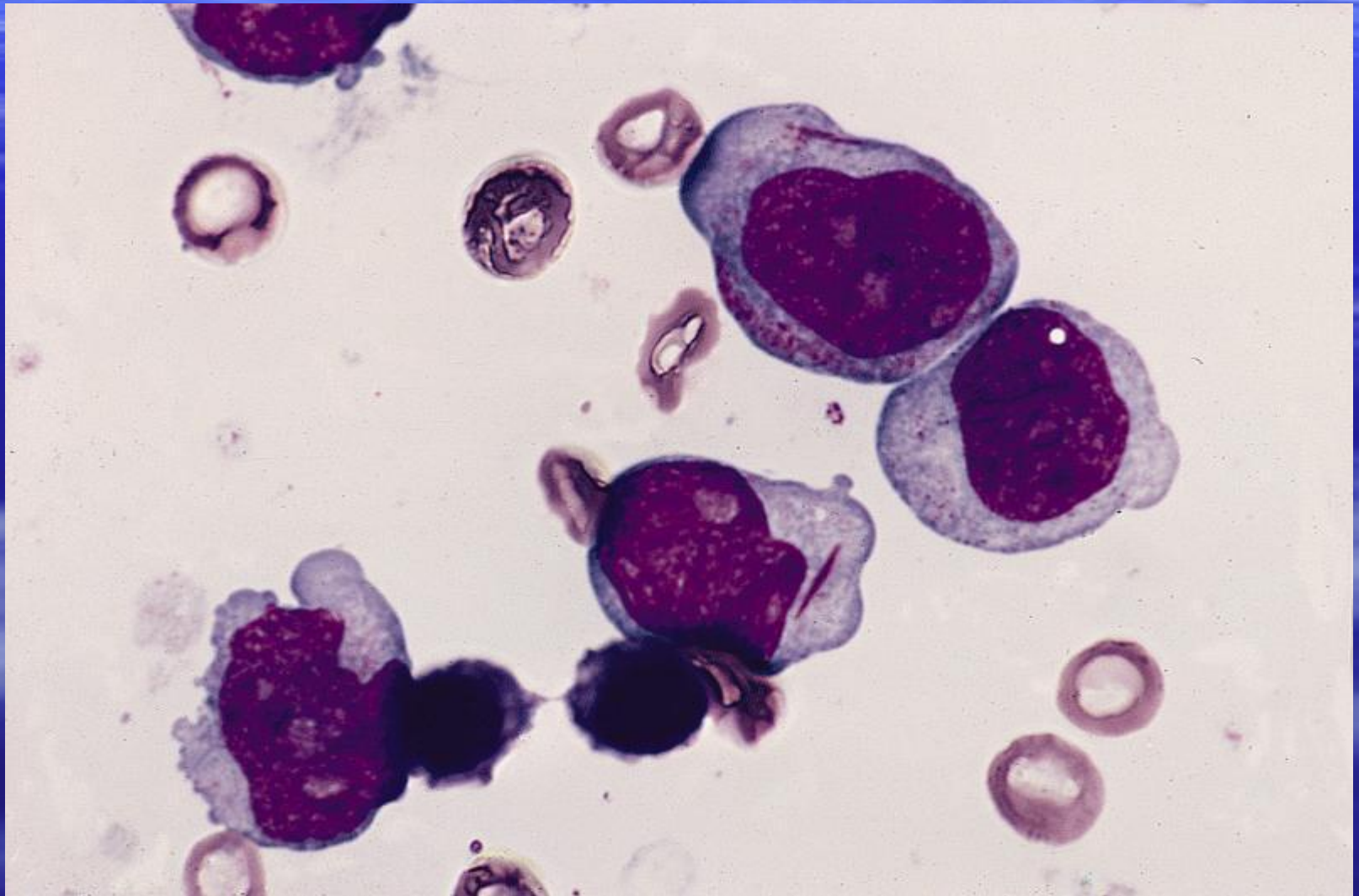
Лимфома Ходжкина (селезенка)



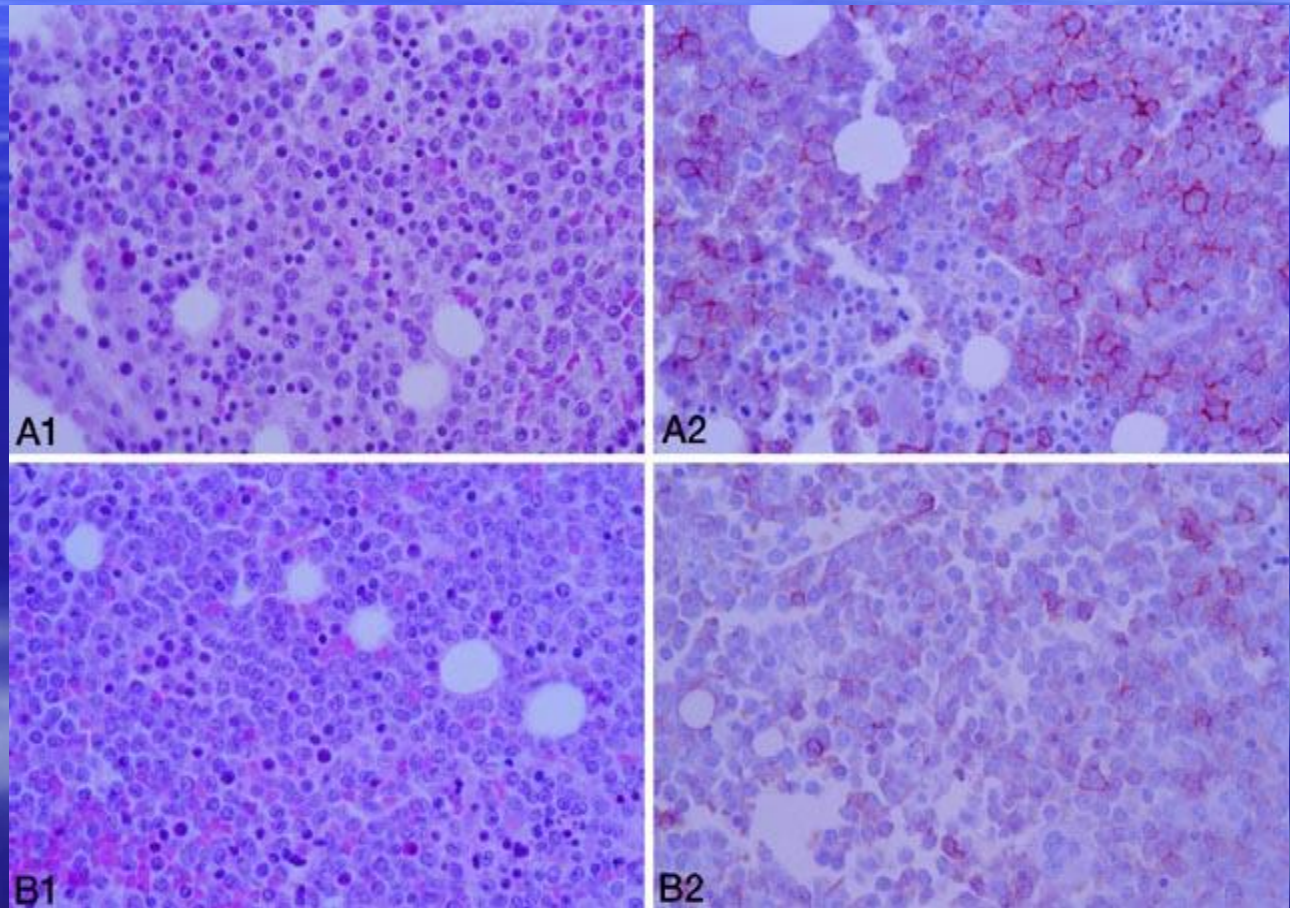
Острый миелобластный лейкоз без созревания (M1)



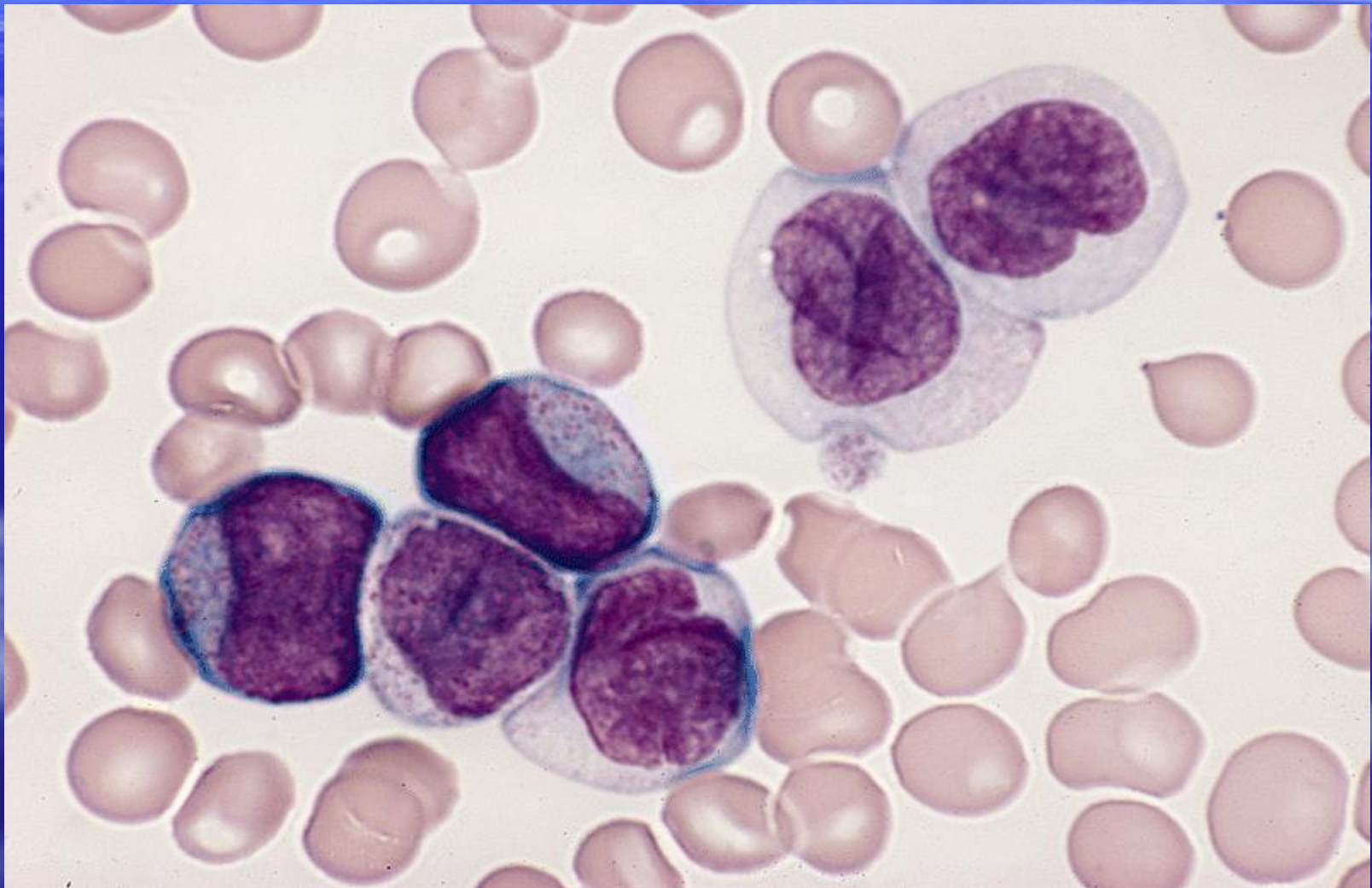
Острый миелобластный лейкоз без созревания (M1)



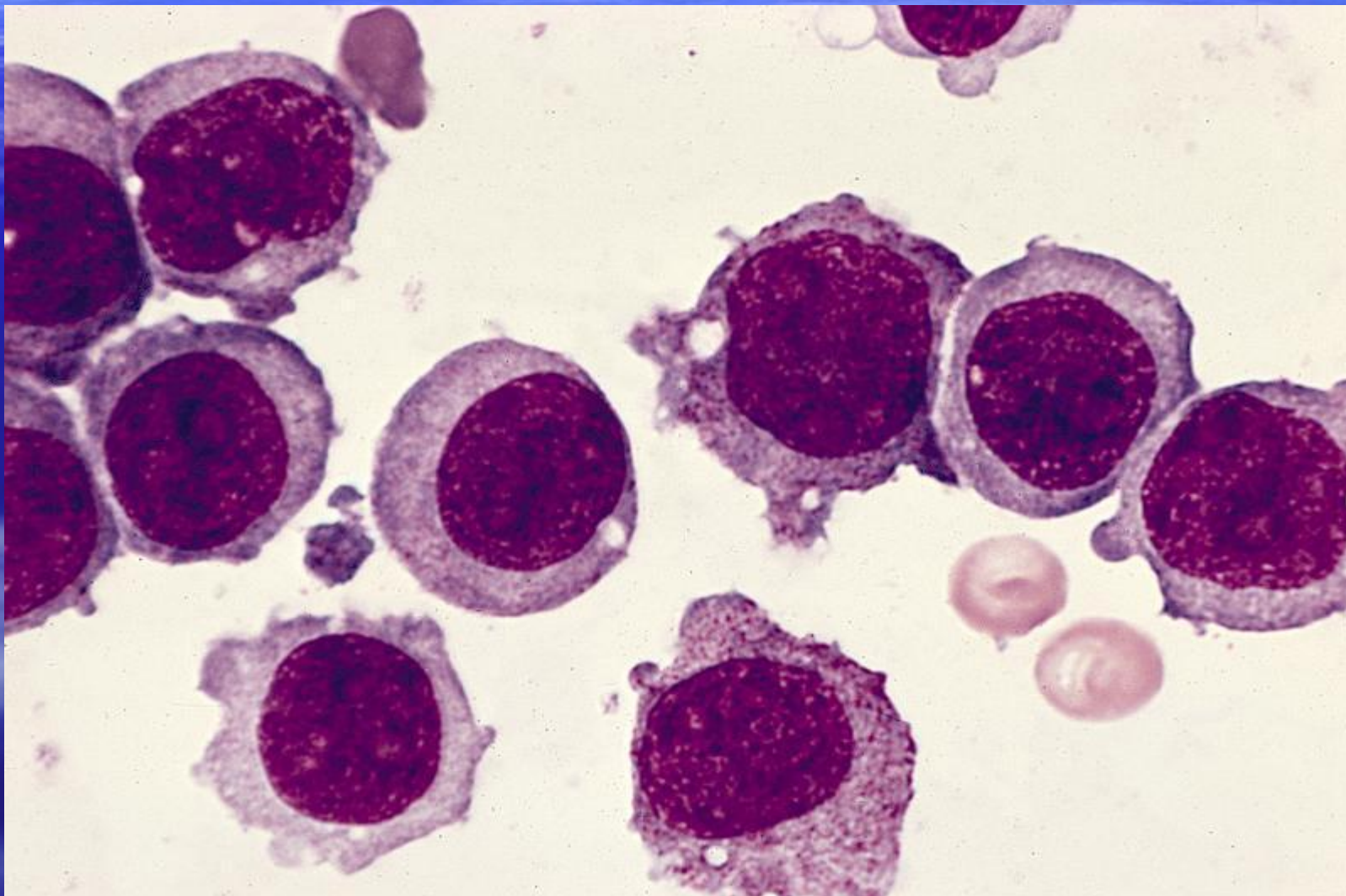
Острый миелобластный лейкоз без созревания (M1)



Острый миеломоноцитарный лейкоз (M4)

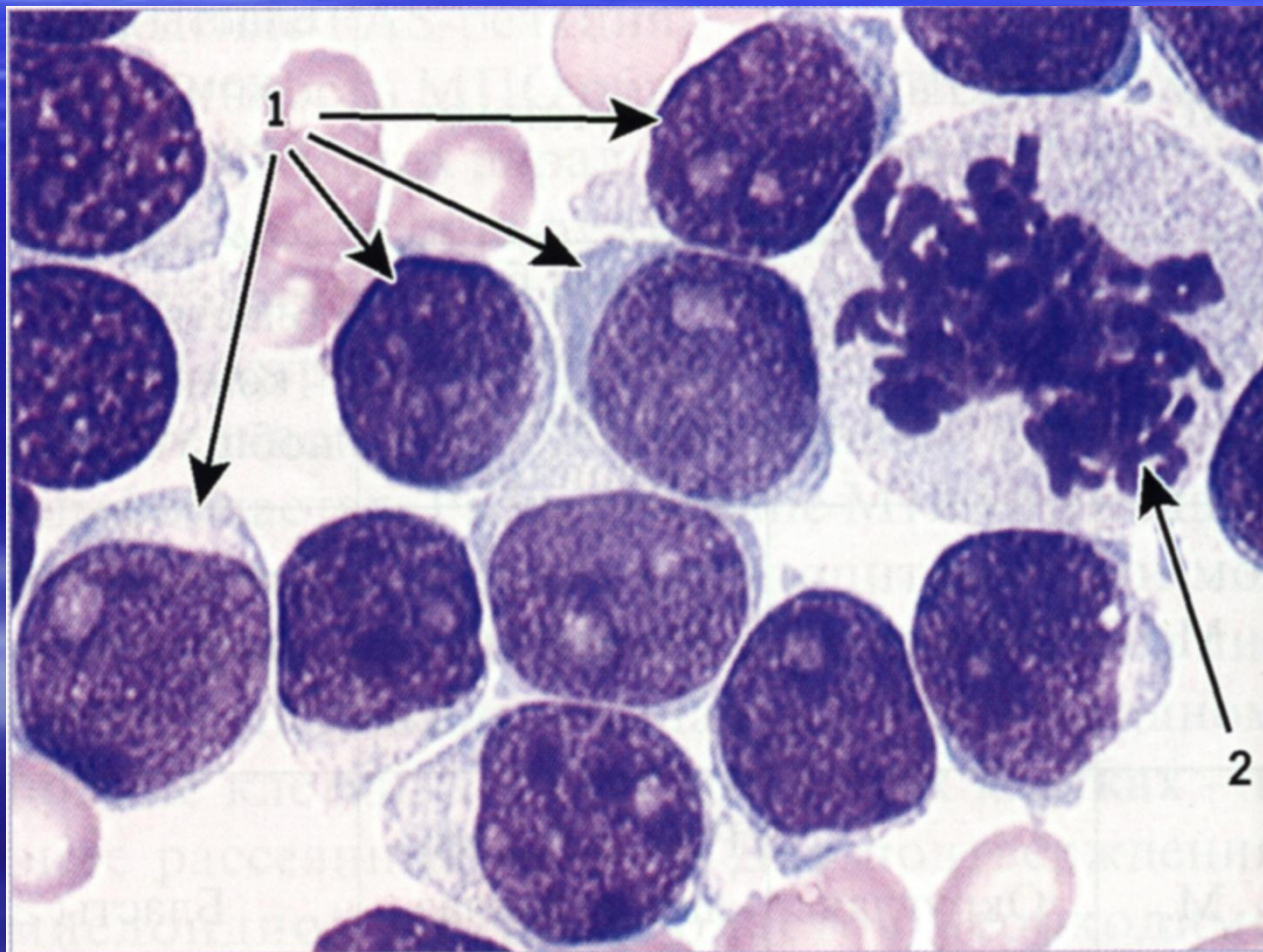


Острый монобластный лейкоз (М5а)



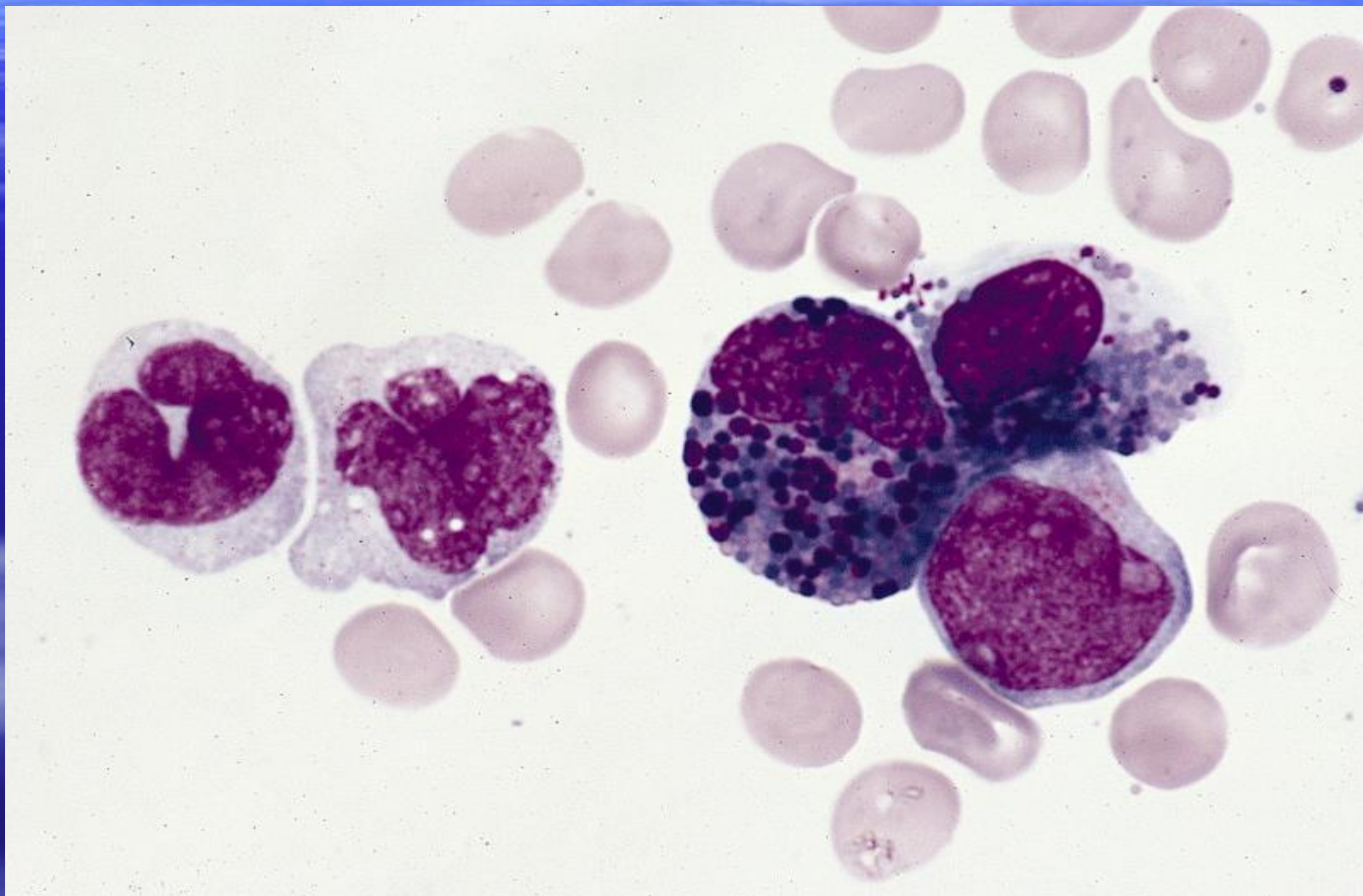
ОМЛ

с минимальной миелоидной дифференцировкой
(кровь)



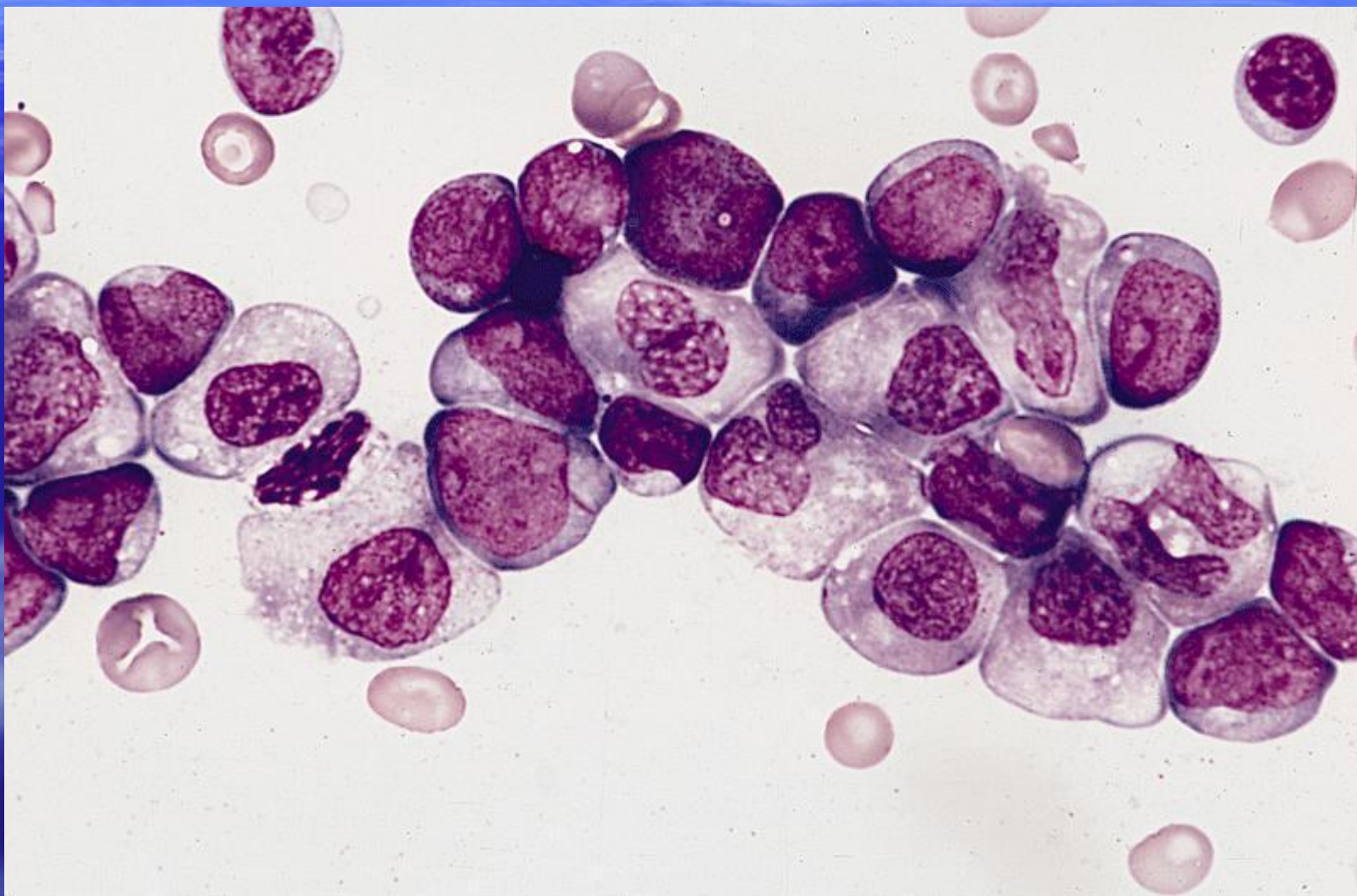
ОМЛ

с $inv(16)(p13;q22)$ или $t(16;16)(p13;q22)$

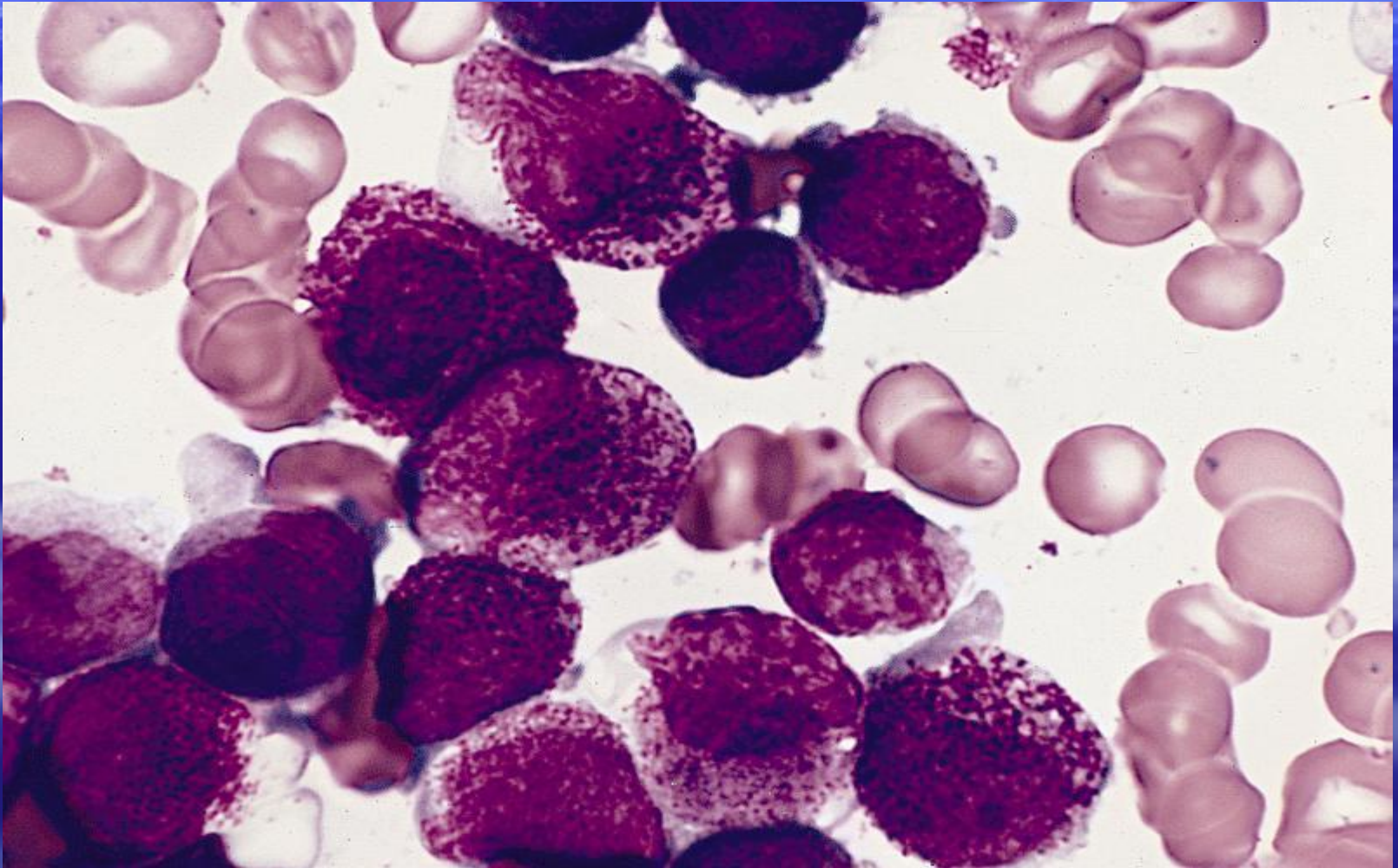


ОМЛ

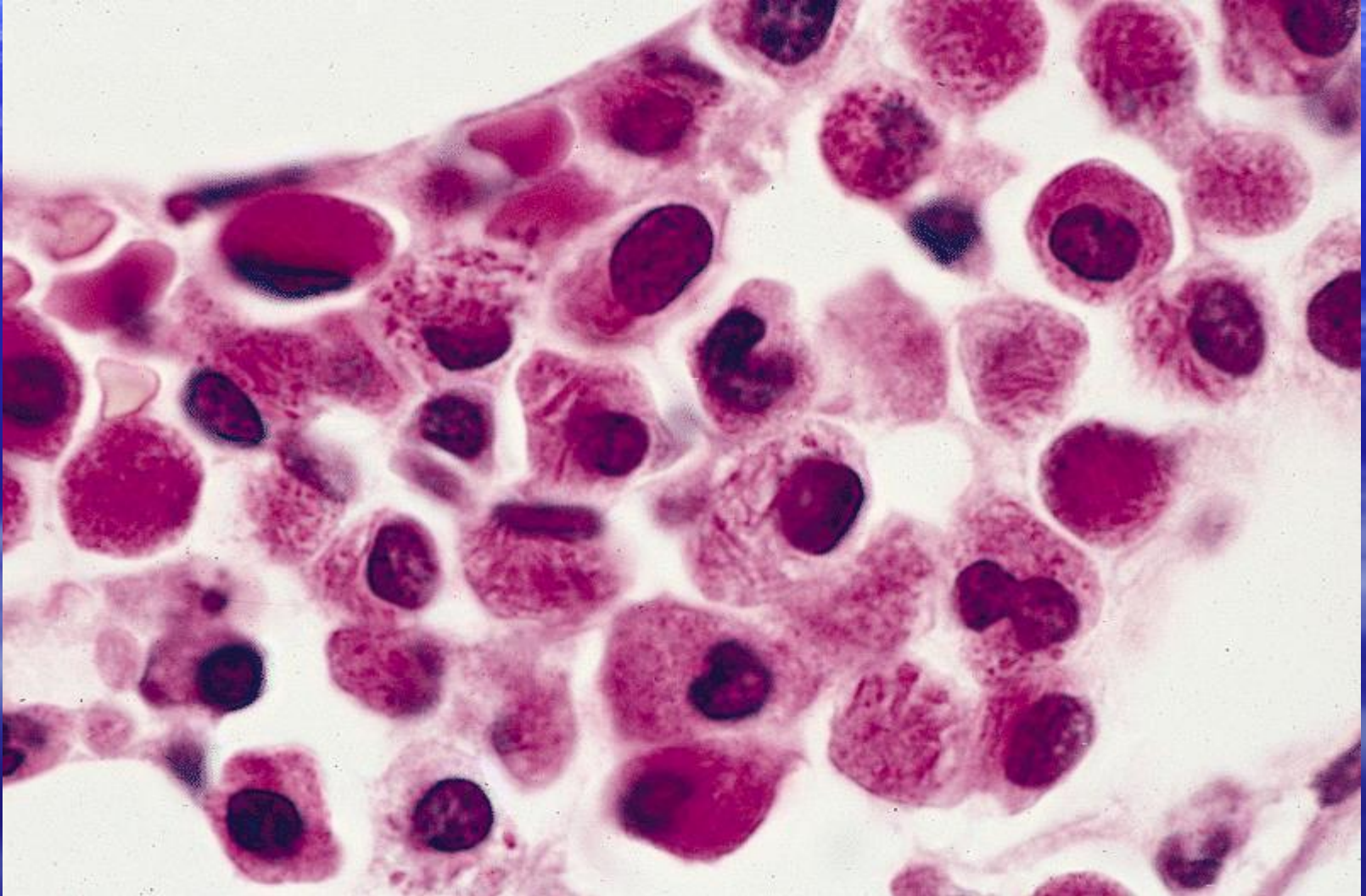
с $inv(16)(p13;q22)$ или $t(16;16)(p13;q22)$



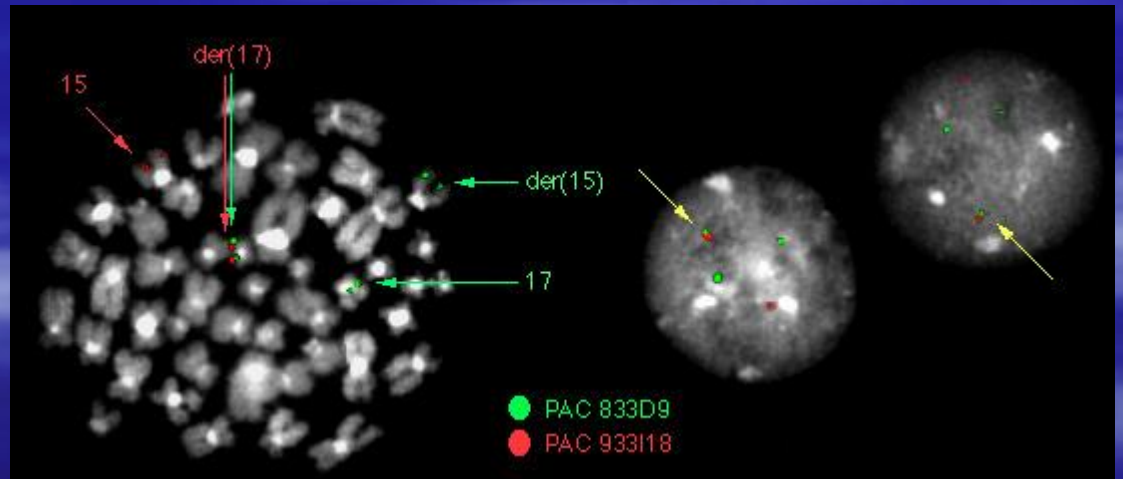
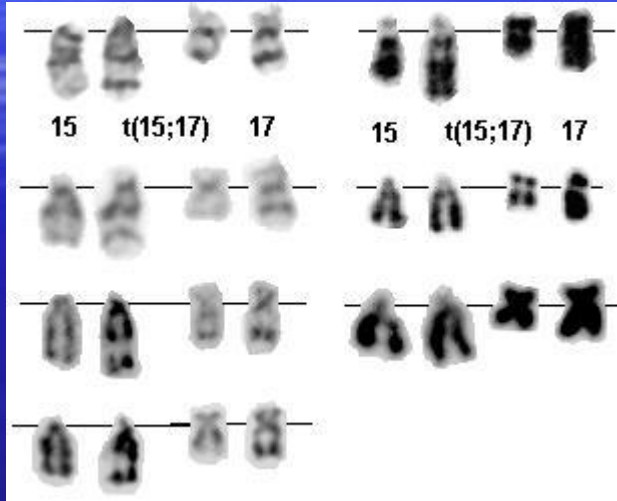
**Острый промиелоцитарный лейкоз /ОПЛ/
(Acute promyelocytic leukemia /APL/)
с t(15;17)(q22;q12) - продолжение**



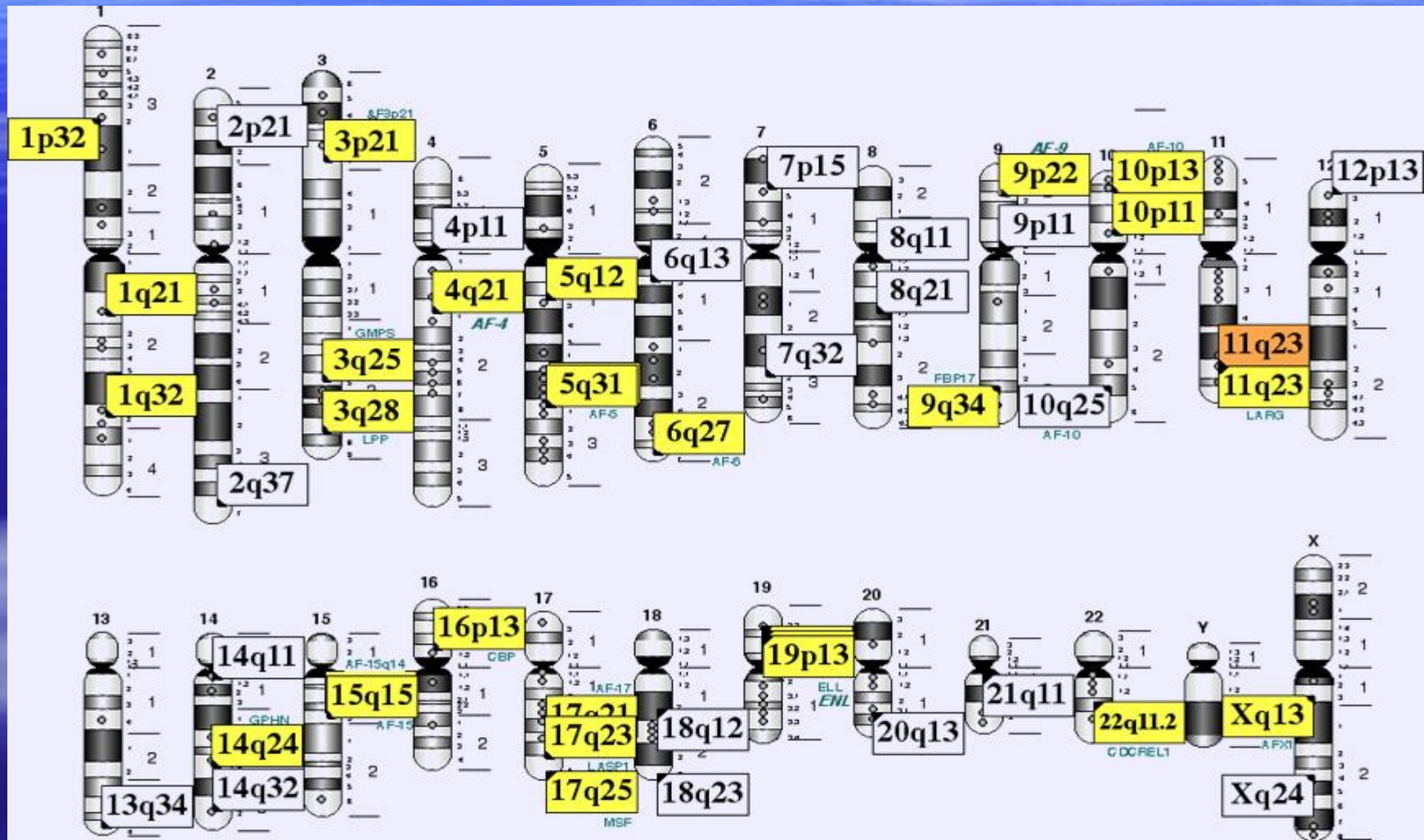
**Острый промиелоцитарный лейкоз /ОПЛ/
(Acute promyelocytic leukemia /APL/)
с t(15;17)(q22;q12) - продолжение**



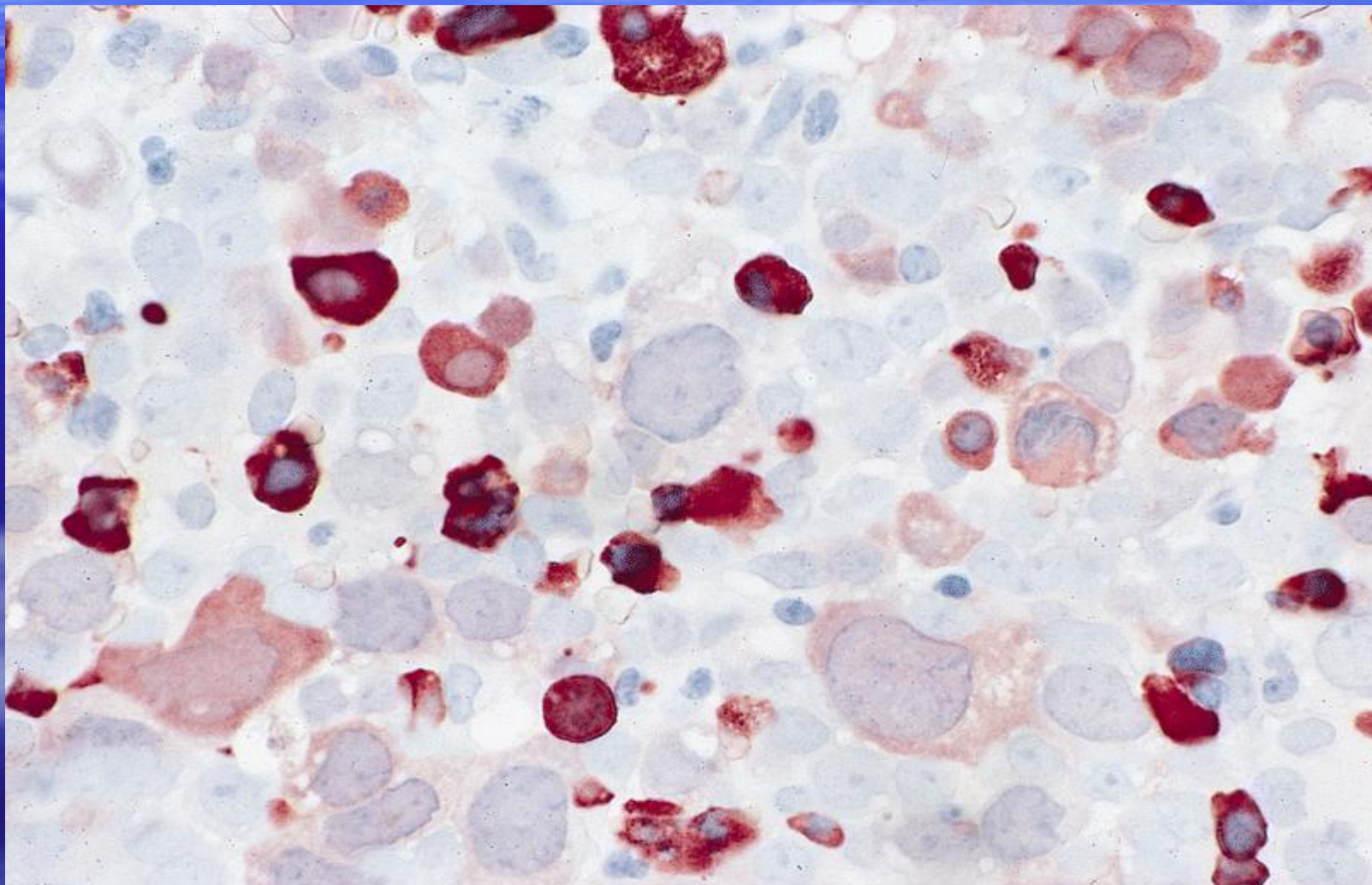
Острый промиелоцитарный лейкоз /ОПЛ/ (Acute promyelocytic leukemia /APL/) с t(15;17)(q22;q12) - продолжение



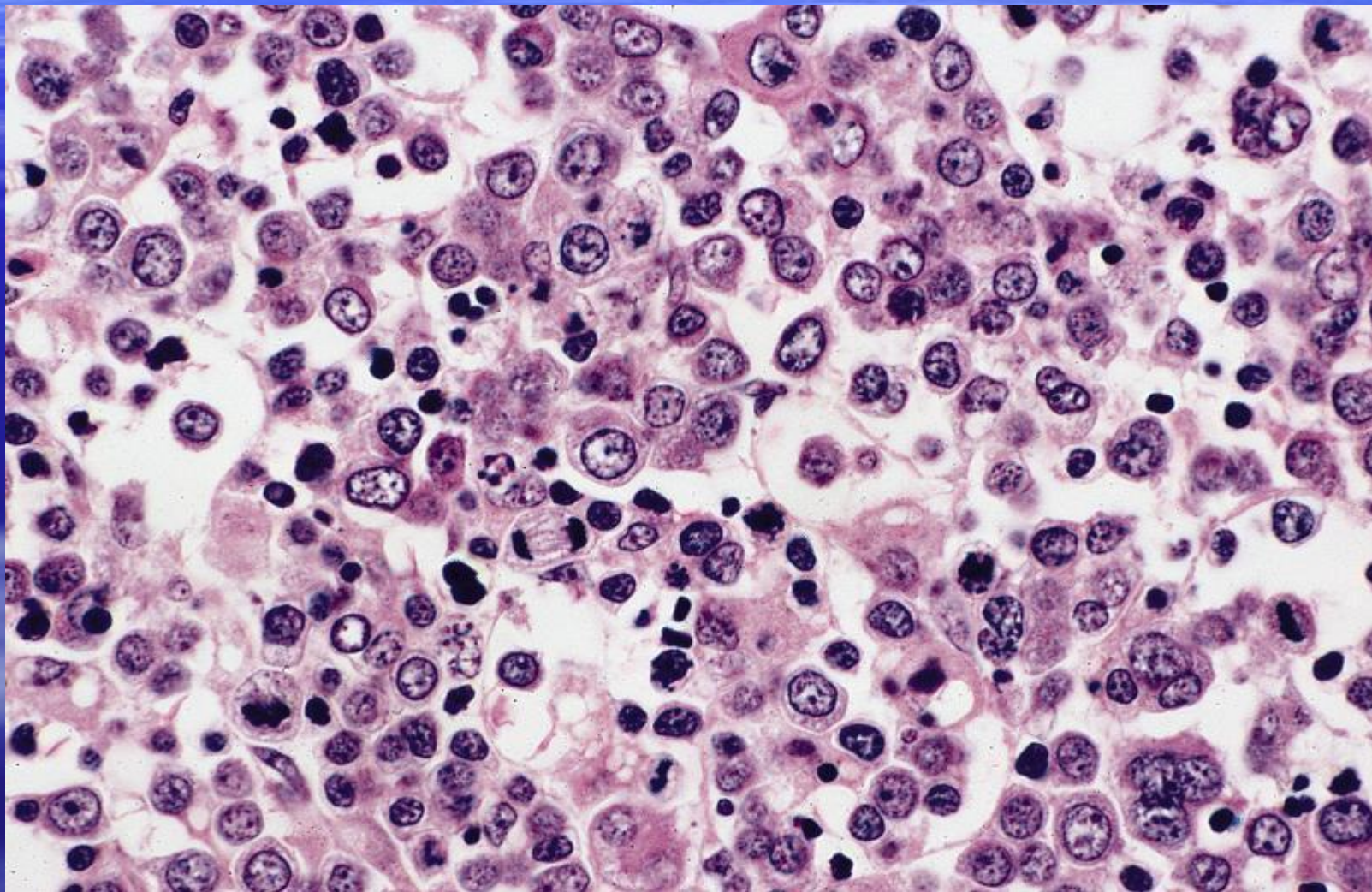
Острый промиелоцитарный лейкоз /ОПЛ/ (Acute promyelocytic leukemia /APL/) с t(15;17)(q22;q12) - продолжение



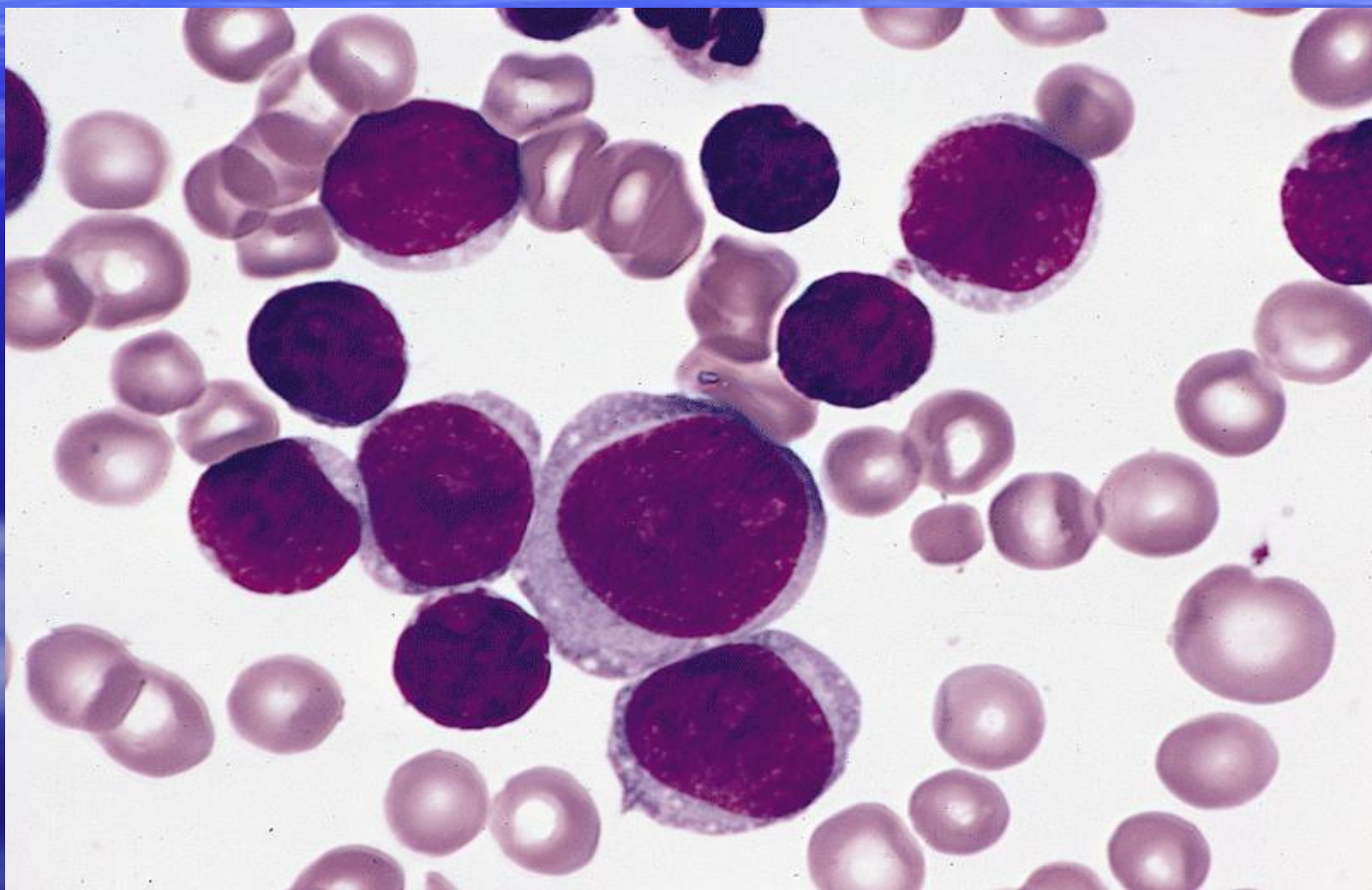
Острый эритроидный лейкоз (M6)



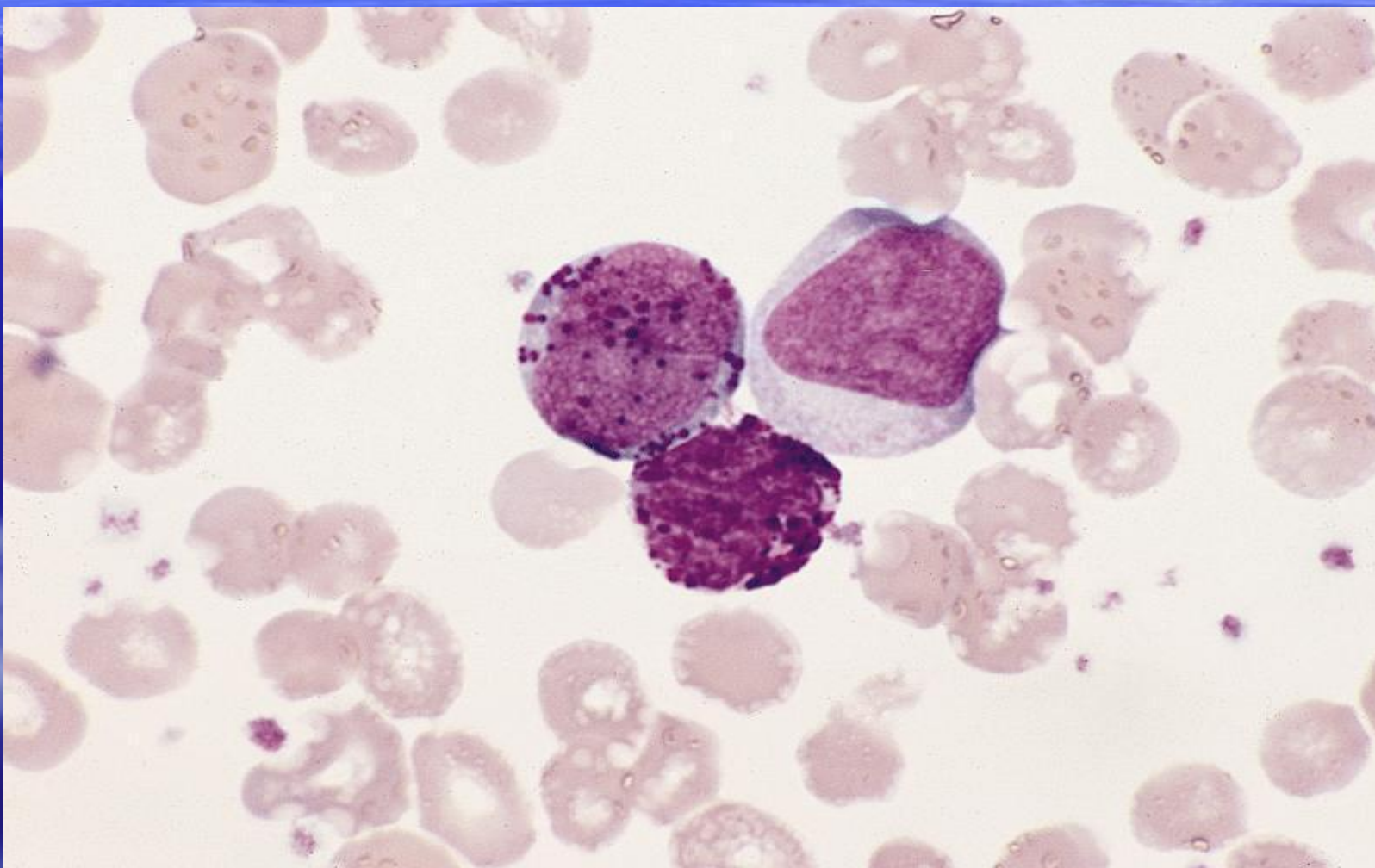
Острый эритроидный лейкоз (M6)



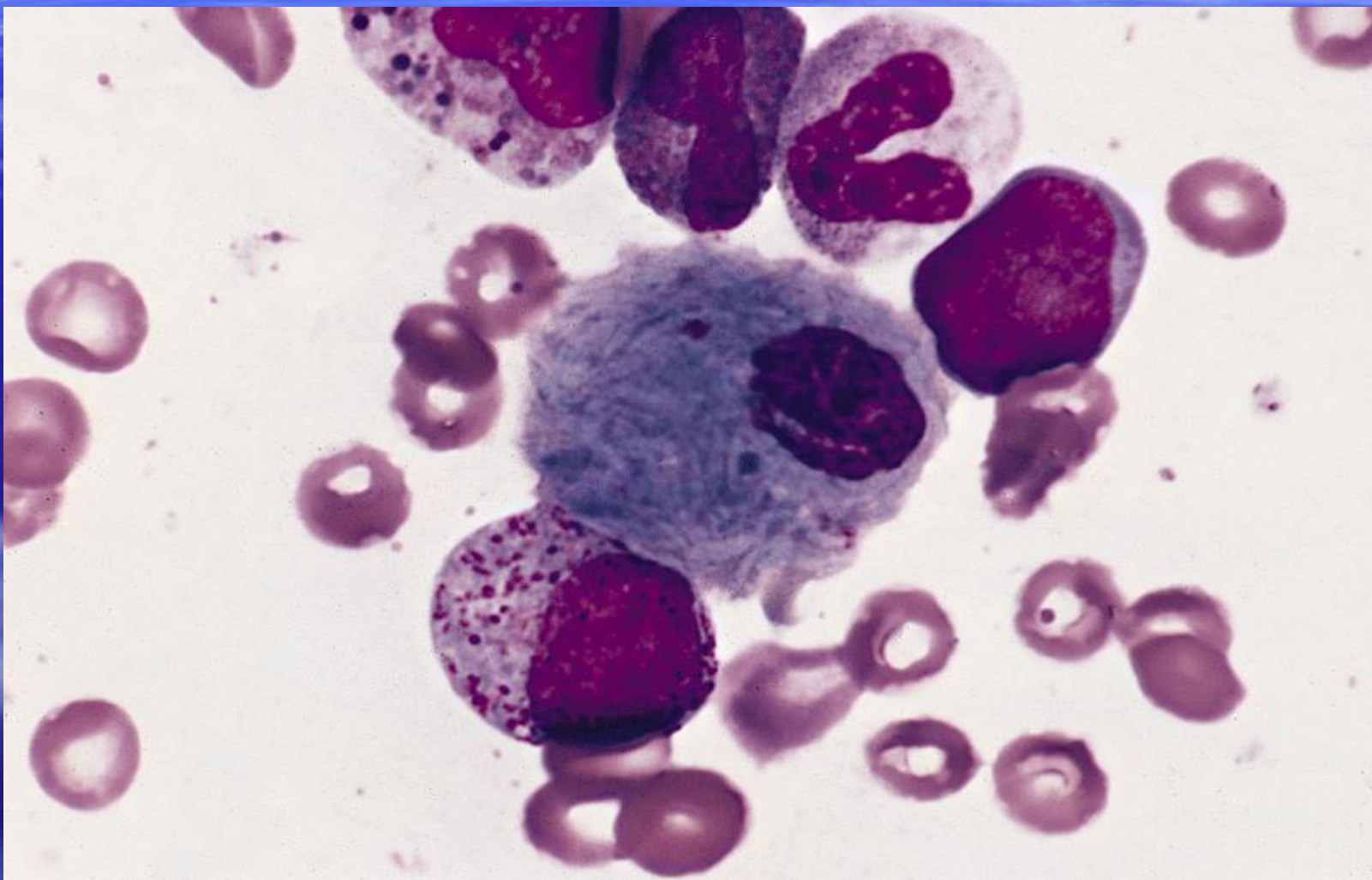
Острый билинейный лейкоз



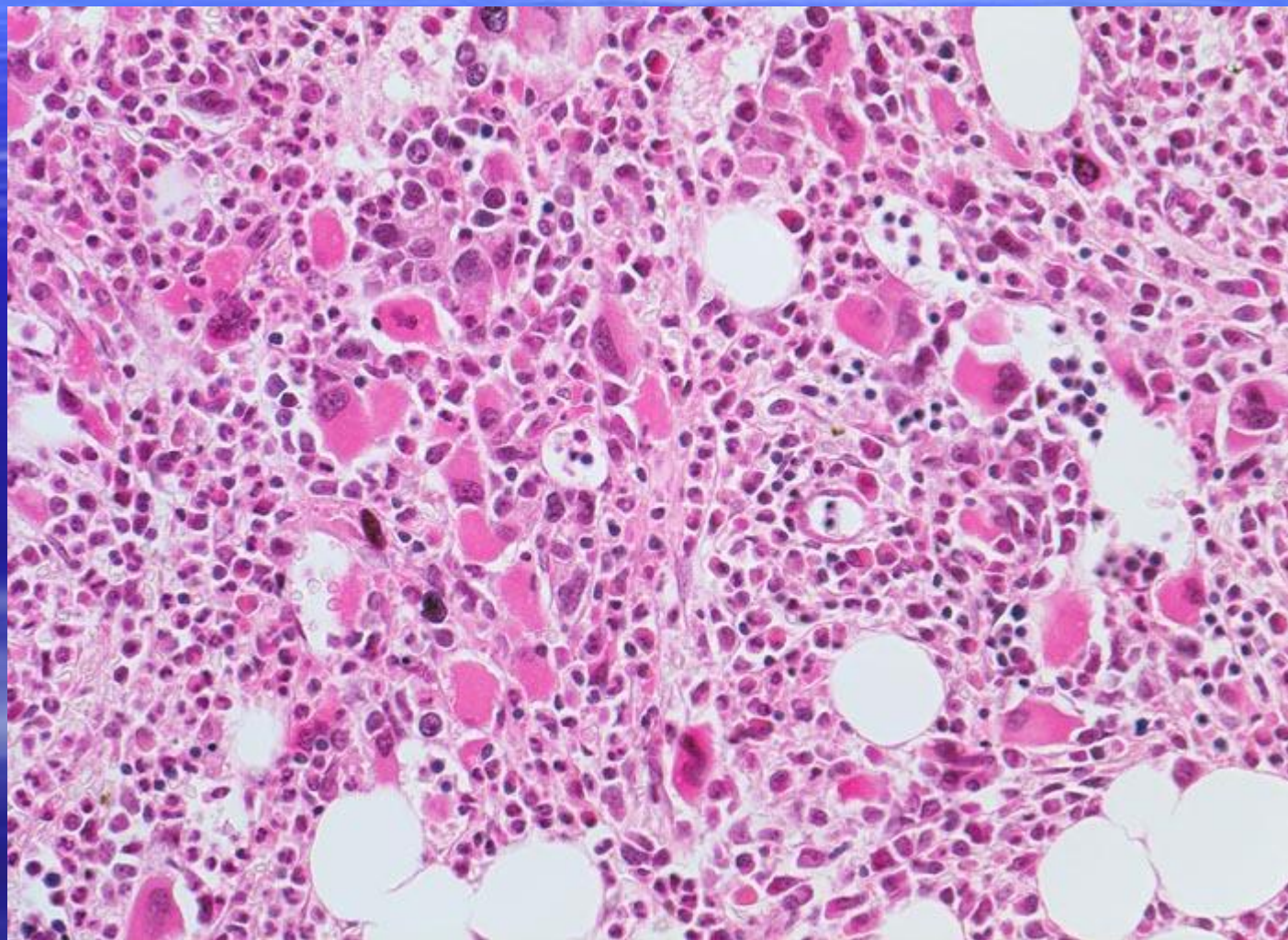
Хронический миелоидный лейкоз



Хронический миелоидный лейкоз



Хронический идеопатический миелофиброз



Хронический эозинофильный лейкоз

