

Д. Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л. М. Склярченко, д.м.н., В. А. Надгорная, к.б.н., Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Плазмоклеточные опухоли

Плазмоклеточные опухоли — неоднородная группа заболеваний, обусловленных моноклональной пролиферацией клеток В-ряда на терминальных стадиях дифференцировки. Уникальной особенностью опухолевых клеток является выработка и секреция моноклонального иммуноглобулина (М-компонента, М-градиента, М-протеина), который определяется в сыворотке крови и/или моче. Моноклональные иммуноглобулины (парапротеины) представляют собой пул структурно гомогенных молекул, включающих тяжелые цепи одного класса (подкласса), один тип легких цепей и вариабельные области одинакового строения, т. е. идентичный идиотип (активный центр) и подгруппу V-доменов. Моноклональная продукция характеризуется синтезом полноценных молекул иммуноглобулинов и/или их фрагментов. С выявлением М-компонента (моноклонального компонента) при электрофорезе белков сыворотки крови связаны такие наименования указанной группы заболеваний, как моноклональные гаммапатии (иммуноглобулинопатии), диспротеинемии и парапротеинемии.

М-градиентом называют узкую, четко очерченную полосу на электрофореграмме, которую образуют моноклональные иммуноглобулины. Для проведения электрофореза предпочтительнее использовать обладающий высокой чувствительностью и хорошим разрешением электрофорез в геле агарозы.

М-градиент обнаруживается при системных злокачественных заболеваниях (множественной миеломе, макроглобулинемии Вальденстрема), при предопухолевых состояниях, таких как моноклональная гаммапатия неясного генеза (МНГ, monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), при ряде синдромов и состояний, сопровождающихся повышенной выработкой антител, и даже у здоровых людей, особенно у лиц пожилого возраста. Установлено, что возможность злокачественной трансформации выше при длительном существовании моноклональной гаммапатии и высокой концентрации М-компонента в сыворотке крови. Наличие М-градиента служит основанием для проведения развернутого иммунохимического исследования. В современной диагностической практике наряду с традиционными методами иммуноэлектрофореза и радиальной иммунодиффузии все шире применяется обладающий высокой информативностью метод иммунофиксации с использованием высокоаффинных моноспецифических антисывороток к тяжелым и легким цепям иммуноглобулинов.

В группе плазмоклеточных опухолей, сопровождающихся секрецией моноклональных иммуноглобулинов и/или их фрагментов, с учетом клинко-гематологических и цитологических данных, результатов гистологического изучения трепанобиоптатов костного мозга выделяют такие нозологические формы, как плазмоклеточная миелома (множественная миелома), плазмодитомы, синдромы, связанные с отложением в тканях моноклональных иммуноглобулинов (первичный амилоидоз, отложения моноклональных легких и тяжелых цепей), остеосклеротическая миелома, болезни тяжелых цепей.

Множественная миелома

Множественная миелома (ММ), или миеломная болезнь, болезнь Рустикого-Калера, характеризуется мультифокусной инфильтрацией костного мозга неопластическими плазматическими клетками, сопровождающейся деструкцией костной ткани и секрецией моноклонального парапротеина.

ММ, ежегодная заболеваемость которой составляет 3,5 на 100 тыс. населения, относится к числу наиболее частых форм гемобластозов (10-15%). Количество больных в течение последних десятилетий имело тенденцию к прогрессирующему росту, несмотря на увеличение средней продолжительности жизни людей. В 2007 г. в США ММ была выявлена у 20 тыс. пациентов и послужила причиной смерти более чем у 10 тыс. человек. Болеют ММ преимущественно люди старше 40-45 лет. Средний возраст мужчин в момент установления диагноза составляет 68 лет, женщин — 70 лет. Данное заболевание не выявляется у детей и очень редко диагностируется у взрослых моложе 30 лет. Риск развития ММ почти в 4 раза выше у лиц, являющихся ближайшими родственниками больных. Повышенный риск заболеваемости отмечается у сельскохозяйственных рабочих, контактирующих с пестицидами, рабочих нефтеперерабатывающих заводов, связанных с производством асбеста и полиэтиленовой продукции. Увеличение заболеваемости ММ, вероятно, также связано с действием высоких и малых доз ионизирующей радиации. Предрасполагающими к развитию ММ могут быть хронические инфекции и длительная антигенная стимуляция.

Клинические проявления ММ во многом определяются степенью поражения костного мозга патологическими плазматическими клетками, наличием инфильтратов в других органах и тканях, характером и уровнем секретируемых

иммуноглобулинов (и их фрагментов). Скорость нарастания опухолевой массы во многом определяет спектр клинических проявлений ММ — от тлеющих (smoldering) и вялотекущих (indolent) до высокоагрессивных диссеминированных форм.

Представляется необходимым отметить большой вклад в изучение клиники и диагностики ММ отечественных гематологов (Г.А. Алексеева, Н.Е. Андреевой, Л.И. Яворковского), что отражено в опубликованных ими монографиях, а также достижения сотрудников лабораторий Г.И. Абелева и Е.В. Чернохвостовой в разработке методов иммунохимической диагностики секреции миеломных белков.

Одним из основных проявлений ММ является поражение костей скелета, сопровождающееся выраженным болевым синдромом. Очаги деструкции чаще выявляются в костях черепа, тазовых костях, грудине, ребрах, позвонках, а также в проксимальных эпифизах бедренных и плечевых костей. Усиленная резорбция костной ткани приводит к гиперкальциемии. Гиперкальциемия и протеинурия Бенс-Джонса, присоединение инфекции мочевыводящих путей способствуют развитию почечной недостаточности. У 60-70% пациентов с ММ уже при первичном обращении за медицинской помощью выявляется анемия. Основными причинами ее развития, как полагают, являются инфильтрация костного мозга миеломными клетками, повышенная выработка ими ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и/или ФНО β , нарушение продукции эндогенного эритропоэтина.

Характерная для больных ММ склонность к бактериальным инфекциям обусловлена снижением синтеза нормальных иммуноглобулинов и нарушением реакций клеточного иммунитета. Повышенная продукция парапротеина может приводить к увеличению вязкости крови и развитию сопровождающих синдромов гипервязкости клинических проявлений. У 15-20% пациентов с ММ отмечается кровотоцизия.

При электрофорезе сыворотки крови или мочи у больных ММ М-компонент обнаруживается в 99% случаев, при этом содержание IgG в сыворотке крови обычно превышает 30 г/л, а IgA — 20 г/л. Моноклональный IgG определяется в 50%, IgA — примерно в 20% случаев. Моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса) выявляются в сыворотке крови у 15% больных и в моче — у 75% пациентов. ММ IgD-типа диагностируется у 2% больных. ММ с секрецией IgM или IgE встречаются крайне редко (0,5%).

Установление диагноза ММ иногда может быть связано со значительными трудностями. Прежде всего, это касается пациентов, у которых не все клинко-лабораторные признаки достаточно выражены. Дифференциальную диагностику применяют к заболеваниям, сопровождающимся реактивным плазмодитозом и парапротеинемией. Подобная плазмоклеточная реакция с повышением уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови отмечается, например, у больных с метастазами рака в костный мозг, при коллагенозах и других патологических процессах.

Для выбора терапевтической тактики важно различать клинические формы заболевания: солитарную плазмодитому, тлеющую, вялотекущую миелому, множественную миелому и плазмобластный лейкоз. Некоторые особенности течения и прогноза отмечаются у больных в зависимости от класса секретируемого иммуноглобулина и типа легких цепей. Редко (у 1% пациентов) встречается несекретирующая миелома. Однако и в этом случае в цитоплазме клеток при иммуноцитохимическом и иммунофлуоресцентном исследовании обнаруживается наличие моноклонального иммуноглобулина.

По мнению экспертов ВОЗ и других исследователей, для диагностики ММ используются определенные критерии, среди которых выделяют основные и вспомогательные. Диагноз ММ правомочен при наличии как минимум одного основного и одного дополнительного или трех дополнительных критериев, из которых обязательным является наличие увеличенного количества плазматических клеток в костном мозге и М-компонента в сыворотке крови.

Критерии диагностики ММ

Основные

1. Содержание плазматических клеток в костном мозге >30%
2. Плазмоклеточные инфильтраты при гистологическом исследовании трепанобиоптатов
3. Наличие М-компонента

Сыворотка крови: IgG >35 г/л, IgA >20 г/л

Моча: Белок Бенс-Джонса >1 г/24 ч

Дополнительные

- Содержание плазматических клеток в костном мозге в пределах 10-30%
- Наличие М-компонента (но содержание IgG, IgA и белка Бенс-Джонса снижено по сравнению с указанным выше)

- Литические поражения костей
- Уменьшенное содержание нормальных иммуноглобулинов в сыворотке крови (<50%)



Д. Ф. Глузман

Цитоморфология. Цитоморфологические признаки миеломных клеток, обнаруживаемых в пунктатах костного мозга, отличаются большим разнообразием — от зрелых форм, неотличимых от нормальных плазматических клеток (рис. 1), до незрелых — полиморфных и анапластических клеток. Зрелые плазматические клетки овальной или округлой формы, имеют округлое эксцентрически расположенное ядро, не содержащее ядрышек, интенсивно базофильную цитоплазму с перинуклеарной зоной просветления. Незрелые формы имеют признаки плазмобластов: более нежную структуру ядерного хроматина, более широкий ободок цитоплазмы, содержат ядрышки. Примерно у 10% больных в костном мозге обнаруживаются преимущественно плазмобласты. Наличие последних, как правило, ассоциируется с более неблагоприятным прогнозом. В костном мозге у части пациентов, помимо одноядерных, определяются полиморфные многоядерные, многодольчатые плазматические клетки, клетки с «пламенеющей» цитоплазмой (рис. 2). Подобные клетки очень редко наблюдаются при реактивном плазмодитозе.

При исследовании периферической крови наиболее выраженным признаком является образование эритроцитов, сложенных в виде «монетных столбиков», зависящее от количества и типа М-компонента. Могут обнаруживаться нормобласты и в 15% случаев небольшое количество плазматических клеток.

Имуноцитохимия. В цитоплазме патологических клеток при иммуноцитохимическом исследовании выявляется один и тот же класс (подкласс) иммуноглобулинов. Чаще всего это IgG, изредка IgA и крайне редко IgD, IgE или IgM. В 85% случаев обнаруживаются одновременно тяжелые цепи и один тип легких цепей. У 15% больных выявляются только легкие цепи иммуноглобулинов (миелома Бенс-Джонса). На поверхностных мембранах миеломных клеток иммуноглобулины не определяются. Не отмечается также экспрессия В-линейных антигенов CD19 и CD20. В то же время у большинства пациентов миеломные клетки окрашиваются при взаимодействии с моноклональными антителами к антигенам CD38 и CD79a. В редких случаях на миеломных клетках может наблюдаться экспрессия антигена CD10. На поверхностных мембранах клеток при ММ экспрессируется антиген CD138 (гепарансульфатпротеогликан, синдекан-1), определяющий взаимодействие структур поверхности клеток с рецепторами внеклеточного матрикса. Полагают, что он играет важную роль в формировании инфильтратов из плазматических клеток в костном мозге. В отличие от CD19⁺CD56⁺CD58⁺ плазматических клеток в норме и при реактивных плазмодитозах на CD19⁺ миеломных клетках отмечается экспрессия молекул адгезии — антигенов CD56 и CD58. На поверхностных мембранах миеломных клеток определяется антиген CD40, относящийся к числу рецепторов ФНО α , экспрессирующийся также на нормальных плазматических клетках. На поверхностных мембранах клеток при ММ отмечается также высокий уровень экспрессии антигена CD28. В редких случаях при миеломной болезни может быть выявлена aberrантная экспрессия миеломоцитарных антигенов и антигена эпителиальных мембран (EMA).

Важно отметить, что циркулирующие в периферической крови больных ММ В-лимфоциты по иммунофенотипическим признакам близки к миеломным клеткам, определяющимся в костном мозге и, по-видимому, имеют моноклональную природу.

Результаты ЦИТО генетических и молекулярно-генетических исследований. Высокочувствительным методом детекции молекулярных цитогенетических aberrаций при ММ является интерфазный анализ FISH. Структурные аномалии хромосом при установлении диагноза выявляются у 30-40% больных ММ. Частота их увеличивается до 60-70% при прогрессировании заболевания. Анеуплоидия (гипо- или гиперпloidия) наиболее часто отмечается в хромосомах 3, 5, 7, 9, 11, 15 и 19. В момент установления диагноза у 15-40% больных ММ выявляется моносомия или частичная делеция 13 (13q14). Структурные аномалии затрагивают хромосому 1 (у 15% больных), хромосому 11 (в 10% случаев) и хромосому 14 (в 10% случаев). Встречается также транслокация t(11;14) (q13;q32) с вовлечением в процесс локуса BCL-1. Одна из наиболее частых транслокаций с участием локуса тяжелой цепи (IGH^H) на хромосоме 14q32 выявляется у пациентов с ММ в 55-70% случаев. В транслокации на 14q32 вовлечены пять онкогенов: циклин D1 (11q13) (15-18% случаев), C-MAF (16q23) (5% случаев), FGFR3/MMSET (4p16.3) (15% случаев), циклин D3 (6p21) (3% случаев)

и MAFB (20q11) (2% случаев). Полагают, что изменение экспрессии гена PAX-5 на хромосоме 9 приводит к утрате антигена CD19 при трансформации CD19⁺ В-клеток в CD19-отрицательные плазматические клетки при ММ. Мутации гена P53, выявляющиеся у 10–20% таких больных, ассоциируются с агрессивным течением заболевания. Делеция длинного плеча хромосомы 7, связанная с изменением гена множественной лекарственной устойчивости, оказывает влияние на показатели выживаемости пациентов.

Постулируемое клеточное происхождение – длительно живущая плазматическая клетка на постзародышевых центрах стадии дифференцировки, в которой произошли переключение генов иммуноглобулинов различных классов и соматические гипермутации.

Прогноз у больных основывается на предложенной Durie и Salmon (1975) схеме стадирования ММ с применением общедоступных клинико-лабораторных критериев, которая с высокой степенью точности отражает массу миеломных клеток на любом этапе развития заболевания.

Система стадирования ММ (Durie-Salmon, 1975, 1986)

Стадия I

- Низкие уровни М-компонента: IgG <50 г/л, IgA <30 г/л; содержание белка Бенс-Джонса в моче <4 г/сут
- Отсутствие солитарных поражений костей
- Нормальные показатели гемоглобина, содержания кальция в сыворотке крови, уровня иммуноглобулинов (не М-компонента)

Стадия II

- Соответствующие показатели выше, чем в I стадии, но ни один из них не достигает значений, характерных для III стадии

Стадия III

- Один или более из следующих признаков:
- Высокий уровень М-компонента: IgG >70 г/л, IgA >50 г/л; белок Бенс-Джонса при электрофорезе мочи >12 г/сут

Дополнительно в пределах I–III стадий с учетом функции почек выделяют субстадии А и Б. А – функция почек не нарушена (креатинин сыворотки крови <200 мкмоль/л), Б – функция почек нарушена (креатинин сыворотки крови >200 мкмоль/л).

В последнюю очередь были предложены и другие параметры, определяющие прогноз заболевания (β_2 -микроглобулин, С-реактивный белок, пролиферативный индекс и др.).

Установлено, что средняя выживаемость больных ММ в стадии I составляет 62 мес, в стадии II – 44 мес и в стадии III – 29 мес. Продолжительность жизни больных при наличии признаков почечной недостаточности существенно уменьшается.

Прогностическое значение имеет и степень замещения костного мозга плазматическими клетками, определяемая при гистологическом изучении трепанобиоптатов (20%, 20–50%, >50%). Худший прогноз отмечается у больных при инфильтрации костного мозга клетками с цитоморфологическими признаками плазмобластов, при высоком содержании клеток с ядерным антигеном пролиферации Ki-67, при наличии цитогенетических аномалий – делеций 13q14 и 17p13.

Следует кратко остановиться на характеристике некоторых клинических вариантов ММ.

Несекретирующая миелома. В редких случаях при ММ плазматические клетки синтезируют моноклональный иммуноглобулин, который выявляется в цитоплазме при иммуноцитохимическом исследовании. Способность клеток к секреции Ig нарушена, что выражается в отсутствии М-компонента. Важную роль в патогенезе несекретирующей миеломы играют приобретенные мутации генов вариабельных или константных регионов легких цепей иммуноглобулинов. В 30% случаев в сыворотке крови определяется повышенный уровень свободных легких цепей или аномальных легких цепей. При несекретирующем варианте ММ содержание плазматических клеток в костном мозге ниже, что вызывает сложности в диагностике, реже развивается почечная недостаточность.

Тлеющая миелома. Заболевание протекает бессимптомно (отсутствие анемии, гиперкальциемии, почечной недостаточности), не наблюдаются литические поражения костей. В сыворотке крови больных снижено содержание нормальных иммуноглобулинов, при электрофорезе мочи выявляется небольшой М-компонент (до 30 г/л). У 70% пациентов в моче определяются моноклональные легкие цепи.

Вялотекущая миелома. Клиническое течение сходно с тлеющей миеломой. Отсутствуют признаки инфекции. У пациентов могут быть обнаружены до трех литических очагов поражения костей. Содержание гемоглобина, кальция и креатинина в сыворотке крови в пределах нормы.

Плазмоклеточный лейкоз

Появление плазматических клеток в периферической крови у больных ММ наблюдается редко (2%). Диагноз плазмоклеточного лейкоза устанавливается, когда содержание плазматических клеток или плазмобластов в крови превышает 2×10^9 /л (20% всех клеточных элементов в лейкограмме). Подобная картина крови отмечается уже в начальной стадии

заболевания (первичный плазмобластный лейкоз) или в терминальной стадии ММ (вторичный плазмобластный лейкоз). Плазмобластный лейкоз чаще развивается при ММ Бенс-Джонса, при IgE и IgD миеломе и реже при IgG и IgA миеломе. Клетки при плазмобластном лейкозе отличаются по иммунофенотипу от большинства других форм плазмоклеточных опухолей отсутствием aberrантной экспрессии антигена CD56. Более часто отмечаются аномалии кариотипа, имеющие неблагоприятное прогностическое значение. У больных наблюдаются все известные клинические проявления, хотя признаки органомегалии и лимфаденопатии обнаруживаются чаще, а литические поражения костей и связанные с этим боли реже, чем у пациентов с ММ при отсутствии плазматических клеток в периферической крови. Заболевание характеризуется агрессивным течением.

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) (синонимы: доброкачественная моноклональная гаммапатия, идиопатическая парапротеинемия) выявляется при наличии в сыворотке крови М-протеина <30 г/л, клона плазматических клеток в костном мозге (<10%), отсутствии выраженных повреждений органов (гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии, поражения костей). При этом отсутствуют признаки В-клеточной лимфомы и других заболеваний, при которых наблюдается выработка М-протеина. Несмотря на наличие клона иммуноглобулинсекретирующих клеток, процесс не считается неопластическим, так как не всегда прогрессирует в ту или иную форму лимфоидного новообразования. В некоторых случаях при наличии небольшого количества IgM парапротеина (IgM МГНЗ), ассоциирующегося с клоном лимфоплазмочитарных клеток, может происходить трансформация в лимфо-плазмочитарную лимфому или макроглобулинемию Вальденстрема. При IgG и IgA МГНЗ возможно прогрессирование в злокачественную плазмоклеточную опухоль. Указанные две формы ПГНЗ, в основе которых лежат разные генетические нарушения, могут быть сходными по клиническим проявлениям, но отличаются по прогнозу.

При применении чувствительных методик МГНЗ обнаруживают почти у 3% людей в возрасте старше 50 лет и более чем у 5% пациентов старше 70 лет. Нередко отмечается ассоциация с заболеваниями соединительной ткани, кожи, эндокринных органов, печени. Транзиторная олиго- и моноклональная гаммапатия описаны у пациентов после трансплантации стволовых клеток, костного мозга и других органов.

Как правило, у больных МГНЗ не обнаруживается каких-либо клинических проявлений, отсутствуют лабораторные и рентгенологические признаки заболевания. Обычно наличие М-протеина определяется случайно при электрофорезе белков сыворотки крови. В большинстве случаев (70%) это IgG, в 15% случаев – IgM, в 12% случаев – IgA. В 20% случаев МГНЗ в сыворотке крови и в 30% случаев в моче выявляются моноклональные легкие цепи.

Цитоморфология. При исследовании мазков из пунктата костного мозга определяется в среднем 3% плазматических клеток. При гистологическом изучении трепанобиоптатов выявляют лишь небольшое количество плазматических клеток, располагающихся изолированно или образующих небольшие кластеры.

Иммунофенотип. При использовании метода проточной цитофлуориметрии в пунктатах костного мозга обнаруживают две популяции плазматических клеток. Одна из них моноклональная с aberrантным иммунофенотипом CD19/CD56⁺ или CD19/CD56⁻, другая с нормальным фенотипом – CD19⁺ CD56⁻ и яркой реакцией при выявлении антигена CD38. Выявление в гистологических срезах трепанобиоптатов у больных МГНЗ плазматических клеток, содержащих в цитоплазме иммуноглобулины одного изотипа, часто затруднено. В целях количественного определения патологических плазматических клеток прибегают к иммуногистохимическому определению антигена CD138.

Результаты цитогенетических и молекулярно-генетических исследований. Аномалии кариотипа у больных МГНЗ редко выявляются при обычных исследованиях. В то же время при использовании метода FISH у большинства пациентов удается обнаружить как количественные, так и структурные аномалии. При не-IgM МГНЗ они подобны выявляемым при ММ. Транслокации с вовлечением гена IGH⁺ (14q32) обнаруживаются почти в 50% случаев; t(11;14)(q23;q32) – в 15–20% случаев; t(4;14)(p16.3;q32) в 2–9% случаев. Частота делеций 13q, обнаруживаемых у 40–50% пациентов МГНЗ, близка к таковой при ММ. Гипердиплоидия при МГНЗ определяется в 40% случаев. Значительно реже, по сравнению с ММ, обнаруживаются мутации генов KRAS и NRAS.

Диагностические критерии дифференциации МГНЗ, тлеющей и вялотекущей ММ:

МГНЗ

- Содержание плазматических клеток в костном мозге <10%
- М-компонент выявляется, но более низкий, чем при ММ: IgG <35 г/л, IgA <20 г/л

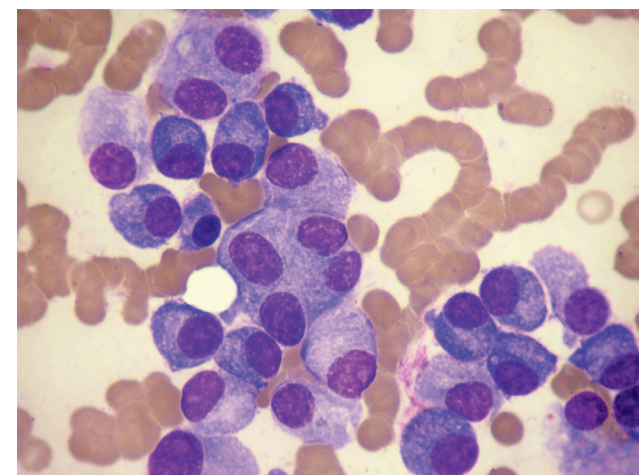


Рис. 1. Группа «зрелых» плазматических клеток в костном мозге при множественной миеломе

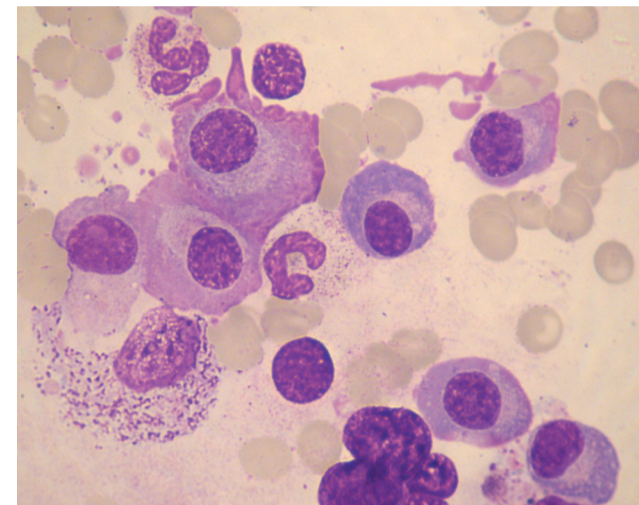


Рис. 2. Плазматические клетки с «пламенеющей» цитоплазмой

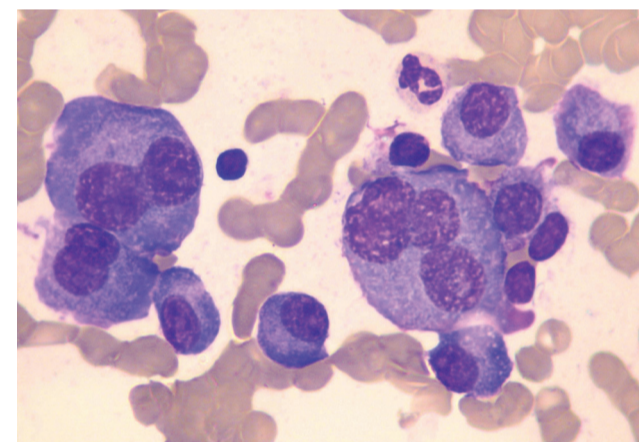


Рис. 3. Выраженные признаки дисплазии в клетках солитарной плазмоцитомы

- Отсутствие литического поражения костей
- Отсутствие симптомов, присущих ММ
- Тлеющая ММ**
- Содержание плазматических клеток в костном мозге <30%
- М-компонент: IgG – 35–70 г/л, IgA – 20–50 г/л
- Отсутствие литического поражения костей
- Вялотекущая ММ**
- Содержание плазматических клеток в костном мозге – 10–30%
- М-компонент: IgG >35 г/л, IgA >20 г/л
- Очаги поражения костей скелета редкие (\leq литических очагов поражения)
- Нормальные показатели гемоглобина, содержания кальция и креатинина в сыворотке крови

Предполагаемый нормальный аналог – IgG и IgA МГНЗ возникают из плазматических клеток постзародышевых центров стадии дифференцировки, с генами иммуноглобулинов с соматическими мутациями вариабельных регионов и переключением классов. IgM МГНЗ происходит из В-лимфоцитов с соматическими гипермутациями генов IG ν , но без переключения классов иммуноглобулинов.

Факторы прогноза. Клиническое течение заболевания у большинства больных с МГНЗ стабильное, без признаков прогрессирования и увеличения М-протеина. Однако в некоторых случаях наблюдается трансформация в ММ, амилоидоз (при не-IgM МГНЗ), макроглобулинемию Вальденстрема или другие лимфопролиферативные заболевания (при IgM МГНЗ). Это дает основание считать МГНЗ предопухолевым состоянием.

Солитарная плазмоцитомы кости

Солитарная плазмоцитомы кости (СПК) – локальное ограниченное опухолевое поражение тех или иных участков костной ткани, состоящее из моноклональных плазматических

Продолжение на стр. 48.

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Скляренко, д.м.н., В.А. Надгорная, к.б.н., Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Плазмноклеточные опухоли

Продолжение. Начало на стр. 46.

ческих клеток. При этом отсутствуют какие-либо признаки инфильтрации костного мозга плазматическими клетками и клинические проявления ММ. СПК составляет 3-5% всех плазмноклеточных опухолей. Среди больных преобладают мужчины (65-70%). Средний возраст пациентов при установлении диагноза – 55 лет.

Наиболее часто изолированные (солитарные) очаги поражения локализируются в позвонках грудного отдела позвоночника, ребрах, костях черепа и таза, длинных трубчатых костях. Основные клинические проявления – боли в костях в месте повреждения, патологические переломы. У 25-75% больных при нормальном уровне поликлональных иммуноглобулинов в сыворотке крови или моче определяется М-протеин. Не отмечается признаков анемии, гиперкальциемии, нарушения функции почек.

При гистологическом или цитологическом исследовании биоптатов обнаруживается мономорфная инфильтрация атипичными клетками плазмочитарного ряда, включая наименее дифференцированные, типа плазмобластов (рис. 3). В некоторых случаях для подтверждения диагноза (клональности клеток в очаге поражения) требуется проведение иммуногистохимического исследования (определения κ- и γ-легких цепей иммуноглобулинов). Иммунофенотип неопластических клеток и генетические аномалии сходны с теми, которые наблюдаются при ММ.

Почти у 70% случаев при дальнейшем развитии заболевания возможен переход в генерализованную миелому или возникновение новых дополнительных очагов поражения. Более часто прогрессирование заболевания наблюдается у пожилых пациентов и при диаметре поражения более 5 см.

При эффективной терапии выживаемость больных составляет около 10 лет.

Внекостная плазмочитомы

Внекостная (экстрамедуллярная) плазмочитомы (ВКП) – локализованная плазмноклеточная опухоль, возникающая не в кости, а в других тканях. К этой категории не относятся лимфомы с выраженными признаками плазмочитарной дифференцировки.

Экстрамедуллярные плазмочитомы составляют 3-5% всех плазмноклеточных опухолей. Более двух третей ВКП диагностируется у мужчин старше 55 лет.

Примерно 80% ВКП локализируются в верхних дыхательных путях (ротоглотке, носоглотке, гортани), но могут встречаться и в других органах и тканях, включая желудочно-кишечный тракт, лимфатические узлы, молочную железу, ЦНС, щитовидную железу, яички, окологлазную железу, кожу. Поражение костного мозга при сканировании с радиоактивными изотопами и морфологическом исследовании не выявляется. Примерно у 20% больных в сыворотке крови определяется небольшое количество М-протеина, чаще всего IgA.

По цитоморфологическим признакам опухоль сходна с солитарной плазмочитомой кости. Но при внекостной локализации новообразования могут возникать трудности в дифференциальной диагностике с некоторыми формами экстрамедуллярных лимфом, клетки которых имеют базофильную цитоплазму и признаки плазмочитарной дифференцировки (МАЛТ-типа, лимфоплазмочитарной, иногда с иммунобластной и плазмобластной крупноклеточной).

По иммунофенотипическим и цитогенетическим признакам ВКП близки к солитарной плазмочитомой кости. Для дифференциальной диагностики с плазмноклеточными инфильтратами могут быть использованы иммуноцитохимические методы или методы гибридизации *in situ* для выявления генов легких цепей иммуноглобулинов.

Основным способом лечения является радикальная лучевая терапия. Развитие локальных рецидивов наблюдается у 25% больных. В 15% случаев возможно прогрессирование процесса и развитие ММ. Показатели 10-летней выживаемости пациентов составляют 70%.

Болезни, связанные с отложением в тканях моноклональных иммуноглобулинов

Это группа близко связанных заболеваний, характеризующихся отложением в висцеральных органах и мягких тканях моноклональных иммуноглобулинов. В момент установления диагноза у больных не наблюдается прогрессирование в ММ или лимфоплазмочитарную лимфому. Выделяют две основные категории указанных заболеваний: первичный амилоидоз и болезнь отложения легких цепей. Реже встречаются болезнь отложения легких и тяжелых цепей и болезнь отложения тяжелых цепей иммуноглобулинов.

Первичный амилоидоз

Первичный амилоидоз – редкая разновидность плазмноклеточных опухолей, клетки которых секретируют молекулы аномального иммуноглобулина или его фрагменты в виде легких цепей, откладывающиеся в различных тканях

(подкожной жировой клетчатке, миокарде, печени, почках, костях). Отложение амилоида, окрашивающегося красителем конго красным, в паренхиме указанных органов вызывает нарушение их функции, развитие нефротического синдрома, периферической нейропатии.

Среди больных преобладают лица мужского пола (65-70%) в возрасте старше 40 лет. Приблизительно у 20% пациентов одновременно обнаруживается ММ, а у большинства – МГНЗ с выработкой М-протеина, приводящего к патологическому отложению легких цепей иммуноглобулинов в различных тканях.

Амилоид строится из интактных легких цепей (или изредка тяжелых цепей) иммуноглобулинов, секретируемых моноклональными плазматическими клетками, которые поглощаются, перерабатываются и выделяются макрофагами в экстрацеллюлярный матрикс. Накапливающийся амилоид включает как интактные легкие цепи, так и варьирующие фрагменты (V) NH₂-терминального региона.

Отложением амилоида в различных органах обусловлена и клиническая симптоматика: боли в костях, гепатомегалия, периферическая нейропатия, геморрагические проявления, кровоточивость, нефротический синдром (28% случаев), нарушения сердечной деятельности (17% случаев). При применении метода иммунофиксации М-протеин обнаруживается в сыворотке крови и/или моче у 90% больных с первичным амилоидозом.

В гистологических срезах трепанобиоптатов костного мозга отмечается умеренное увеличение количества плазматических клеток и интенсивное отложение амилоида. Отмечается также массивное замещение амилоидом перенхимы других органов и тканей. Как правило, он обнаруживается фокально на базальной мембране в источенных стенках кровеносных сосудов или в интерстиции жировой ткани и костного мозга. Вокруг отложений амилоида могут обнаруживаться макрофаги и гигантские клетки наподобие инородных тел.

Иммунофенотип. Иммунофенотипические признаки плазматических клеток при первичном амилоидозе сходны с наблюдаемыми при ММ. При окрашивании срезов костного мозга моноклональными антителами к κ- и λ-легким цепям иммуноглобулинов обнаруживается небольшая моноклональная популяция плазматических клеток. Положительная реакция отмечается также при окрашивании компонента Р амилоида.

Генетические аномалии в клетках при первичном амилоидозе подобны наблюдаемым при не-IgM МГНЗ и плазмноклеточной миеломе. Транслокация (t(11; 14) выявляется в клетках более чем у 40% пациентов с первичным амилоидозом, в то время как подобная аномалия обнаруживается только в 15-20% случаев при не-IgM МГНЗ.

Факторы прогноза. Средняя продолжительность жизни больных с первичным амилоидозом после установления диагноза составляет около 2 лет. У больных амилоидозом и плазмноклеточной миеломой период выживаемости более короткий, чем у пациентов только с амилоидозом или ММ. К числу факторов неблагоприятного прогноза относятся повышенный уровень креатинина и β₂-микроглобулина в сыворотке крови, наличие гепатомегалии, существенная потеря веса, экскреция с мочой λ-легких цепей, большие отложения амилоида в различных органах и тканях и особенно в сердечной мышце.

Заболевания, связанные с отложениями в тканях моноклональных легких и тяжелых цепей

В данную группу входят плазмноклеточные и лимфолазмочитарные новообразования, клетки которых секретируют аномальные легкие цепи, иногда тяжелые цепи и оба типа цепей иммуноглобулинов, которые откладываются в тканях без образования амилоида и вызывают дисфункцию органов. Это редкие заболевания, встречающиеся у пациентов в возрасте старше 50 лет обычно в сочетании с ММ (65% случаев) или МГНЗ.

При заболеваниях с отложением легких и тяжелых цепей в патологический процесс наиболее часто вовлекаются почки. Но могут поражаться и многие другие органы (сердце, печень, кровеносные сосуды). Иногда обнаруживаются нодулярные, или диффузные, поражения легких. Отложения аберрантного иммуноглобулина обнаруживаются на базальных мембранах, эластических и коллагеновых волокнах.

Наблюдаемые у больных клинические симптомы, связанные с нарушениями функций органов, обусловлены диффузным системным отложением иммуноглобулинов. К числу основных проявлений относятся, прежде всего, нефротический синдром и/или развитие почечной недостаточности. При варианте заболевания с внепочечным отложением могут отмечаться клинические проявления, связанные с поражением миокарда (21% случаев), печени (19% случаев) и периферической нервной системы (8% случаев).

При болезни с отложением IgG₃ и/или IgG₁ изотопов тяжелых цепей, связывающих комплемент, отмечается снижение

уровня последнего в сыворотке крови. М-протеин обнаруживается у 85% больных.

В М-протеине при заболеваниях с отложением моноклонального иммуноглобулина без образования амилоида определяются структурные изменения, обусловленные наличием делеций и мутаций в соответствующих генах. При заболеваниях с отложением легких цепей первичные нарушения обусловлены множественными мутациями в генах переменного региона легких цепей иммуноглобулинов и репрессией гена λ-легкой цепи VκIV типа. При варианте заболевания с отложением тяжелых цепей критическим событием является делеция в СН1 константном домене, приводящая к нарушению ассоциации со связывающимся с тяжелой цепью белком. В патологических клетках в переменных регионах определяются измененные последовательности аминокислот, что обуславливает увеличенную способность тяжелых цепей к отложению в тканях и связыванию форменных элементов крови.

В гистологических срезах биоптатов почек в клубочках и базальных мембранах канальцев обнаруживаются отложения не содержащего амилоид аморфного эозинофильного вещества, которое не окрашивается конго красным. Подобные же отложения, для выявления которых используются меченые флуоресцирующими красителями антитела к легким тканям иммуноглобулинов, могут обнаруживаться в костном мозге и других тканях. Для выявления отложений легких цепей могут использоваться также методы электронной микроскопии. В костном мозге больных определяется повышенное количество плазматических клеток, в то же время их содержание в других пораженных органах, как правило, невелико.

При иммуногистохимическом исследовании в отличие от первичного амилоидоза с присущим ему преобладанием λ-легких цепей и гиперэкспрессией переменного региона VκVI при заболеваниях с отложением легких цепей иммуноглобулинов определяются преимущественно λ-легкие цепи и отмечается гиперэкспрессия переменного региона VκIV.

Медиана выживаемости больных составляет около 4 лет. Прогноз во многом определяется их возрастом, наличием плазмноклеточной миеломы и внеклеточных отложений легких цепей иммуноглобулинов.

Остеосклеротическая миелома

Остеосклеротическая миелома – новообразование из плазматических клеток, характеризующееся наличием фиброза и остеосклеротическими изменениями костных trabecul. Часто сопровождается изменениями в лимфатических узлах и напоминает плазмноклеточный вариант болезни Кастлемана. Этот патологический процесс является частым компонентом редкого РОЕМС-синдрома, включающего полинейропатию, органомегалию, эндокринопатию, моноклональную гаммапатию и поражения кожи. В развитии РОЕМС-синдрома, как полагают, важную роль играет нарушение баланса провоспалительных цитокинов. Некоторые симптомы заболевания могут быть связаны с вырабатываемым неопластическими клетками фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). В некоторых случаях при РОЕМС-синдроме, особенно связанном с болезнью Кастлемана, отмечается ассоциация с человеческим вирусом герпеса 8 типа (HHV8).

Остеосклеротическая миелома – редкое заболевание, встречающееся преимущественно у взрослых и составляющее 1-2% всех плазмноклеточных опухолей. Диагностируется у мужчин несколько чаще, чем у женщин. Средний возраст больных превышает 50 лет.

У большинства таких пациентов не наблюдается одновременно всех проявлений РОЕМС. Основным клиническим симптомом является наличие хронической прогрессирующей полинейропатии. Органомегалия обнаруживается в 50% случаев, эндокринопатия и поражение кожи – в 65% случаев. К числу других проявлений относятся потеря массы тела, боли в костях и суставах, отек тканей, развитие экссуудатов в серозных полостях, тромбоцитоз. В сыворотке крови у 75-85% больных определяется М-протеин в низких концентрациях (IgGλ или IgAλ).

При изучении гистологических срезов биоптатов определяются характерные для остеосклеротической плазмочитомы солитарные или множественные очаги поражения: фокально источенные костные trabeculae, ассоциированные с паратрабекулярным фиброзом и плазматическими клетками с несколькими измененными морфологическими признаками, отгороженными небольшими волокнами соединительной ткани. Вне очагов остеосклероза в костном мозге определяется до 5% плазматических клеток без признаков атипии.

Медиана выживаемости больных составляет 15 лет. Основными причинами смерти могут быть кардиальные, респираторные нарушения и инфекции.

Список литературы находится в редакции.

