

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

Диагностика опухолей из бластных плазматоидных дендритных клеток

Новообразования из бластных плазматоидных дендритных клеток (ОБПДК) в классификации Всемирной организации здравоохранения 4-го пересмотра (2008) включены в раздел «Острые миелоидные лейкозы и связанные с ними опухоли из клеток-предшественников». ОБПДК является редким подтипом острых лейкозов, характеризуется клональной пролиферацией предшественников плазматоидных дендритных клеток, известных также как профессиональные продуцирующие интерферон клетки типа 1, или плазматоидные моноциты.

Данные о частоте ОБПДК у населения практически отсутствуют. Лишь в немногих исследованиях сообщается о чрезвычайно редкой распространенности этой патологии, составляющей около 0,44% всех онкогематологических заболеваний и до 0,7% кожных лимфом. Более того, лейкоэмическая форма заболевания составляет менее 1% всех острых лейкозов. Заболевают преимущественно лица мужского пола; соотношение мужчин и женщин составляет 3:1. Как правило, ОБПДК чаще диагностируется в пожилом возрасте (61-67 лет), но может выявляться и у детей.

Ранее для обозначения данной опухоли использовались следующие наименования: бластная ЕК-клеточная лимфома, лейкоз из агранулярных CD4⁺ естественных клеток-киллеров, бластный лейкоз / лимфома из ЕК-клеток, агранулярная CD4⁺CD56⁺ опухоль.

Этиологические факторы заболевания неизвестны, не установлена его связь с вирусом Эпштейна-Барр. Ассоциация с миелодисплазией, наблюдающаяся в ряде случаев, указывает на возможную связь патогенетических механизмов этих заболеваний.

Очаги поражения у 100% больных обнаруживаются в коже, но могут выявляться также в различных органах и тканях, прежде всего в костном мозге (у 60-90% пациентов) и лимфатических узлах (в 40-50% случаев).

В клинической картине ОБПДК обращают на себя внимание изолированные либо множественные поражения кожи в виде узлов или бляшек, увеличение отдельных групп лимфатических узлов.

Инфильтрация костного мозга патологическими клетками, минимальная в начальной стадии заболевания, увеличивается при его прогрессировании; опухолевые клетки могут появляться и в периферической крови. При установлении диагноза ОБПДК могут обнаруживаться тромбоцитопения, анемия и лейкопения. Признаки цитопении постоянно прогрессируют, что связано с увеличением нарушений костномозгового кроветворения. В большинстве случаев чрезвычайно быстро заболевание переходит в лейкоэмическую фазу.

Морфология и цитохимия

Характерным для ОБПДК является наличие диффузных инфильтратов, состоящих из мноморфных среднего размера бластных клеток с неправильной формой ядер с нежной структурой хроматина, содержащих несколько ядрышек. В узком ободке серо-голубой цитоплазмы не выявляются гранулы. Количество митозов

невелико. Обнаруживающиеся в мазках костного мозга и периферической крови неопластические клетки могут иметь микровакуоли, располагающиеся вблизи клеточной мембраны и в псевдоотростках.

При цитохимическом исследовании в опухолевых клетках (рис. 1) определяются умеренная активность кислой фосфатазы (рис. 2) и кислой неспецифической эстеразы, отложение конечных продуктов в виде мелких гранул при PAS-реакции (рис. 3). Реакция в непластических клетках при выявлении активности миелопероксидазы и неспецифической α -нафтилацетатэстеразы отрицательная.

Иммунофенотип

При иммунофенотипировании на поверхностных мембранах опухолевых клеток обнаруживается экспрессия антигенов CD4, CD56, а также ассоциированных с плазматоидными дендритными клетками высокоспецифических маркеров CD123 (рецептор α -цепи ИЛ-3), BDCA2/CD303, TCL1 и CD2AP. Определяются также антигены CD43, CD45RA, CLA (антиген, ассоциированный с лимфоцитами кожи) и зависящая от α -интерферона молекула MxA. Антиген CD68, обнаруживаемый на плазматоидных дендритных клетках в норме, при ОБПДК выявляется в 50% случаев. Из числа других ассоциированных с лимфоидными и миелоидными клетками антигенов на опухолевых клетках при

ОБПДК, как правило, экспрессируются антигены CD7 и CD33, иногда – антигены CD2, CD36, CD38, TdT (в 30% случаев). Реакции при определении антигенов CD34, CD117, CD3, CD5, CD13, CD16, CD19, CD20, CD79 α , лизоцима и миелопероксидазы отрицательные.

Минимальным для установления диагноза ОБПДК считается выявленный иммунофенотип клеток CD4⁺CD56⁺CD123⁺ при отсутствии линейно-специфических маркеров.

Данные цитогенетического и молекулярно-генетического анализа

Гены рецепторов T- и B-клеток имеют зародышевую конфигурацию, за исключением небольшого количества случаев, где выявляется перестройка γ T-клеточного рецептора для антигена. Почти у 67% больных ОБПДК обнаруживаются сложные аномалии кариотипа, но отсутствуют специфические aberrации хромосом. Установлены шесть основных повторяющихся аномалий хромосом: 5q21 или 5q34 (72% случаев), 12p13 (64% случаев), 13q-21 (64%), 6q23-gter (50%), 15q (43%) – и потеря хромосомы 9 (28% случаев). При изучении профиля экспрессии генов с помощью ДНК-чипов и сравнительной геномной гибридизации были выявлены повторяющиеся делеции хромосом 4 (4p34), 9 (9p13-p11, 9p12-q34) и 13 (13q12-q31), содержащих



Д.Ф. Глузман

ряд тумор-супрессорных генов со сниженной экспрессией (*RBI*, *LATS2*). Повышенная экспрессия продуктов таких онкогенов, как *HES6*, *RUNX2* и *FLT3*, не ассоциирована с их амплификацией. Экспрессия *FLT3*-ITD у ряда больных, в том числе в фазе, предшествующей миелодисплазии, свидетельствует о миелоидном происхождении клона неопластических клеток при ОБПДК.

Факторы прогноза

Клиническое течение заболевания крайне агрессивное. Независимо от клинических проявлений средняя выживаемость больных не превышает 12-14 мес. У 80-90% пациентов после химиотерапии довольно быстро возникают рецидивы, резистентные к медикаментозному лечению. Длительные ремиссии отмечались очень редко у больных молодого возраста, у которых проводилась высокодозовая химиотерапия с аллогенной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

АННОТАЦИЯ

Диагностическая онкогематология

Авторами книги являются специалисты отдела иммуноцитохимии и онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины доктор медицинских наук, профессор Д.Ф. Глузман, доктор медицинских наук Л.М. Скляренко, кандидат биологических наук В.А. Надгорная.

Издание представляет собой пособие по лабораторной диагностике опухолей кроветворной и лимфоидной тканей с использованием цитоморфологических, энзимоцитохимических, иммуноцитохимических и молекулярно-генетических методов.

В отдельных главах рассматриваются клеточные основы нормального кроветворения, вопросы, касающиеся лейкоэмических стволовых клеток. Представлена современная классификация Всемирной организации здравоохранения опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей.

Приведены данные о диагностике хронического миелолейкоза и других миелоидных новообразований; миелодиспластических/миелолиферативных новообразований; миелодиспластических синдромов; острого миелоидного лейкоза; острых лейкозов из лимфоидных клеток-предшественников; хронического лимфолейкоза; плазмноклеточных опухолей; неходжкинских лимфом из зрелых В-, Т-клеток и ЕК; лимфомы Ходжкина; лимфолиферативных процессов, ассоциированных с иммунодефицитом; опухолей из гистиоцитов и дендритных клеток.

Издание иллюстрировано оригинальными цветными микрофотографиями. Предназначено для врачей клинико-диагностических и цитологических лабораторий, гематологов, онкологов, патологов, студентов медицинских университетов.

По всем вопросам, связанным с данным изданием, обращайтесь в отдел иммуноцитохимии и онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (03022, г. Киев, ул. Васильковская, 45; тел. (044) 257-90-53, e-mail: vals@onconet.kiev.ua).

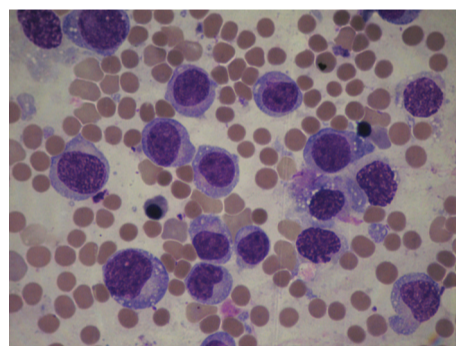


Рис. 1. Морфология патологических клеток при ОБПДК. Окраска по Май-Грюнвальд-Гимзе ($\times 1000$)

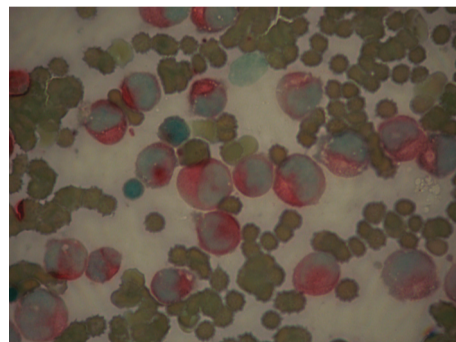


Рис. 2. Яркая диффузная реакция при определении в опухолевых клетках активности кислой фосфатазы ($\times 1000$)

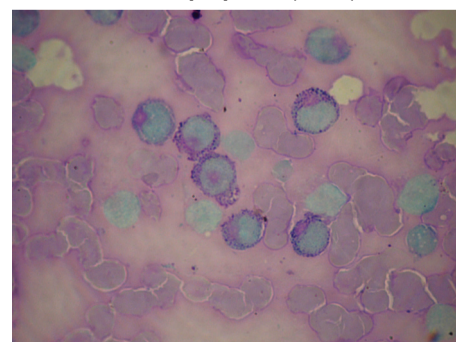


Рис. 3. Мелкогранулярная PAS-реакция в субстратных клетках ($\times 1000$)

