

Кафедра патологической анатомии
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой
1 –й Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

Диагностика лимфопролиферативных заболеваний с плазмоклеточной дифференцировкой



В.В.Байков



Зрелые В – клеточные опухоли (WHO, 2017)

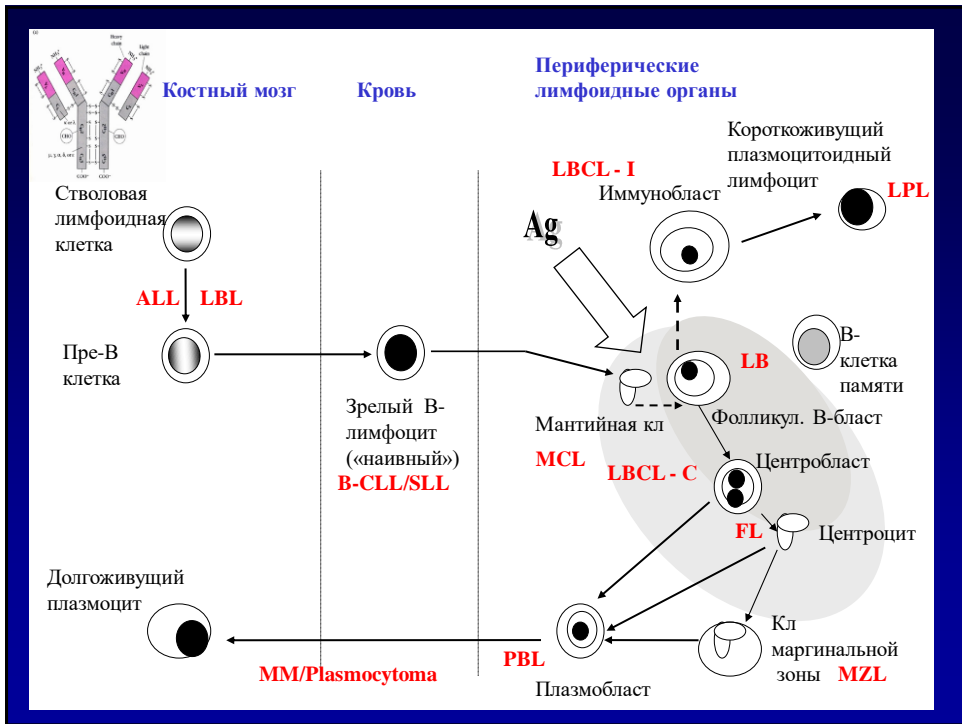
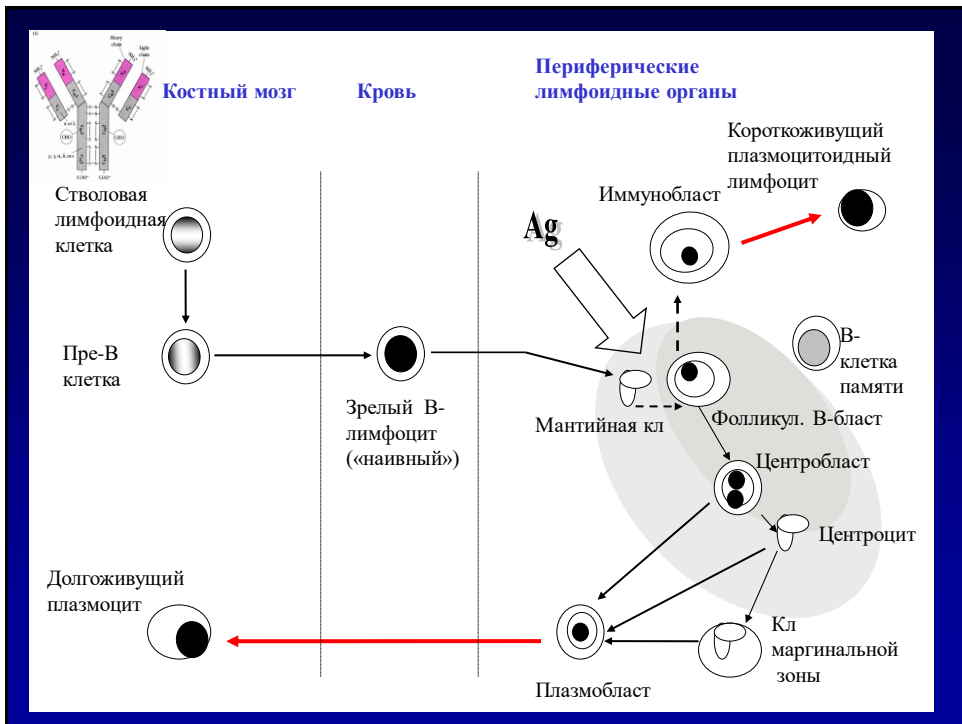
- Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов
- Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз
- В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
- Лимфома маргинальной зоны селезенки
- Волосато-клеточный лейкоз
- В-клеточная лимфома селезенки неклассифицируемая
- Лимфомаплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема
- Моноклональная гаммапатия неясного значения
- Болезни тяжелых цепей (α , γ , μ)
- Плазмоклеточные опухоли (миелома, солитарная плазмочитома, MIDD)
- Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны из ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани (MALT – лимфома)
- лимфома маргинальной зоны лимфоузлов
- Фолликулярная лимфома
- фолликулярная лимфома «детского» типа
- Лимфома из клеток мантии
- Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- ДВККЛ, ассоциированная с хр воспалением
- Лимфоматоидный гранулематоз
- Медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома
- Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома
- ALK-позитивная В-клеточная лимфома
- Плазмобластная лимфома
- EBV+ ДВККЛ
- HHV-8-позитивная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- Первичная лимфома серозных оболочек
- Лимфома/лейкоз Беркитта

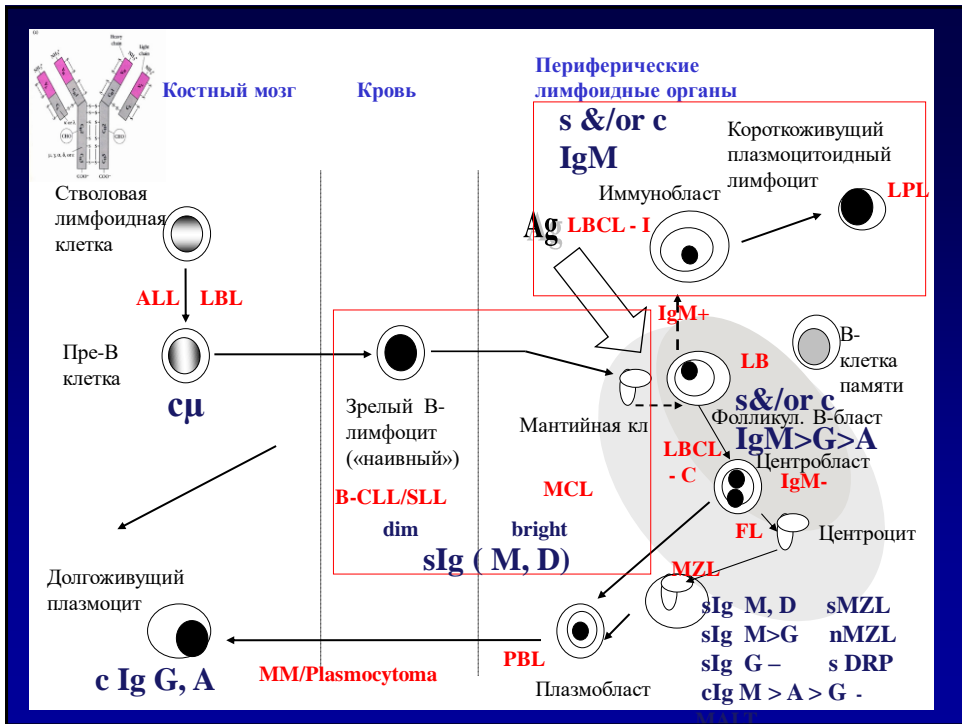
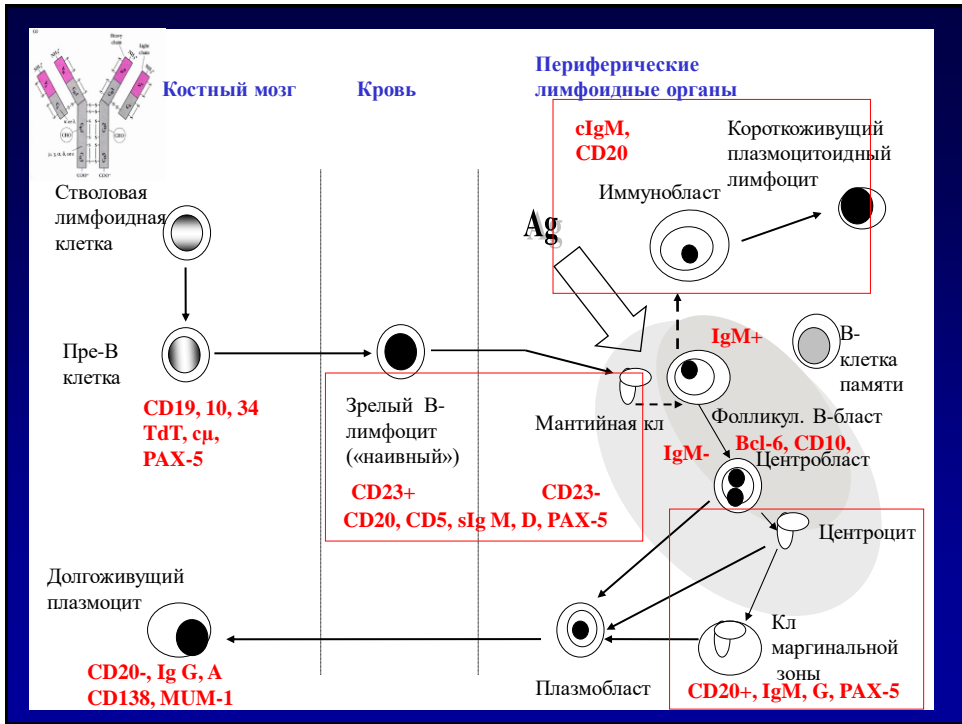
Зрелые В – клеточные опухоли (WHO, 2017)

- Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов
- Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз
- В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
- Лимфома маргинальной зоны селезенки
- Волосато-клеточный лейкоз
- В-клеточная лимфома селезенки неклассифицируемая
- Лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема
- Моноклональная гаммапатия неясного значения
- Болезни тяжелых цепей (α , γ , μ)
- Плазмоклеточные опухоли (миелома, солитарная плазмоцитома, MIDD)
- Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны из ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани (MALT – лимфома)
- лимфома маргинальной зоны лимфоузлов
- Фолликулярная лимфома
- фолликулярная лимфома «детского» типа
- Лимфома из клеток мантии
- Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- ДВККЛ, ассоциированная с хр воспалением
- Лимфоматоидный гранулематоз
- Медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома
- Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома
- ALK-позитивная В-клеточная лимфома
- Плазмобластная лимфома
- EBV+ ДВККЛ
- HHV-8-позитивная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- Первичная лимфома серозных оболочек
- Лимфома/лейкоз Беркитта

Зрелые В – клеточные опухоли (WHO, 2017)

- Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов
- Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз
- В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
- Лимфома маргинальной зоны селезенки
- Волосато-клеточный лейкоз
- В-клеточная лимфома селезенки неклассифицируемая
- Лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема
- Моноклональная гаммапатия неясного значения
- Болезни тяжелых цепей (α , γ , μ)
- Плазмоклеточные опухоли (миелома, солитарная плазмоцитома, MIDD)
- Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны из ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани (MALT – лимфома)
- лимфома маргинальной зоны лимфоузлов
- Фолликулярная лимфома
- фолликулярная лимфома «детского» типа
- Лимфома из клеток мантии
- Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- ДВККЛ, ассоциированная с хр воспалением
- Лимфоматоидный гранулематоз
- Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома
- ALK-позитивная В-клеточная лимфома
- Плазмобластная лимфома
- EBV+ ДВККЛ
- HHV-8-позитивная крупноклеточная В-клеточная лимфома
- Первичная лимфома серозных оболочек
- Лимфома/лейкоз Беркитта





плазмоклеточные опухоли

- Моноклональная гаммапатия неясного значения (MGUS)
- Плазмоклеточная миелома
- Плазмоцитома (кости, внекостная)
- Болезни с отложением моноклональных иммуноглобулинов
- Плазмоклеточные опухоли с паранеопластическими синдромами
- POEMS, TEMPI

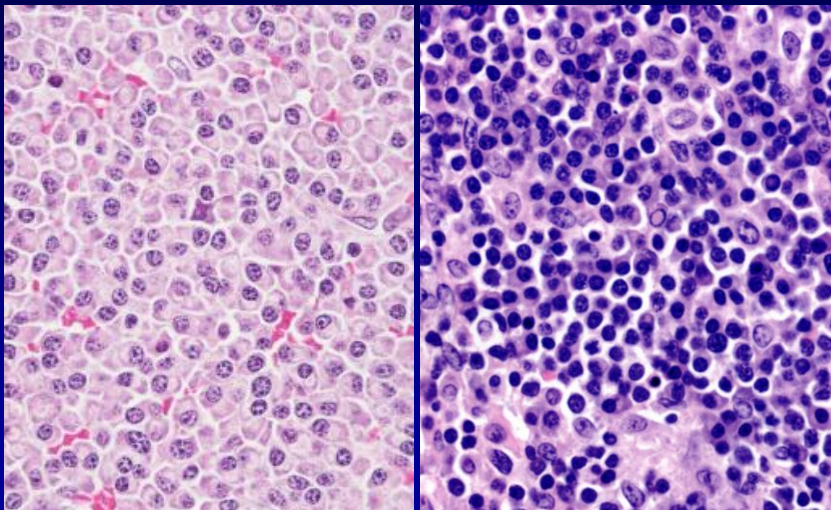
плазмоклеточные опухоли

- Моноклональная гаммапатия неясного значения (MGUS)
- Плазмоклеточная миелома
- Плазмоцитома (кости, внекостная)
- Болезни с отложением моноклональных иммуноглобулинов
- Плазмоклеточные опухоли с паранеопластическими синдромами
- POEMS, TEMPI

В-НХЛ с плазмочитарной дифференцировкой

- Лимфоплазмочитарная лимфома (WM)
- MZL
- CLL
- MCL
- FL
- (D)LBCL,
- BL

Опухоли из плазматических клеток и опухоли с плазмочелочной дифференцировкой



ММ

- Опухоль из терминально дифференцированных В-лимфоцитов, продуцирующих моноклональный Ig
- Локализация - костный мозг
- ...

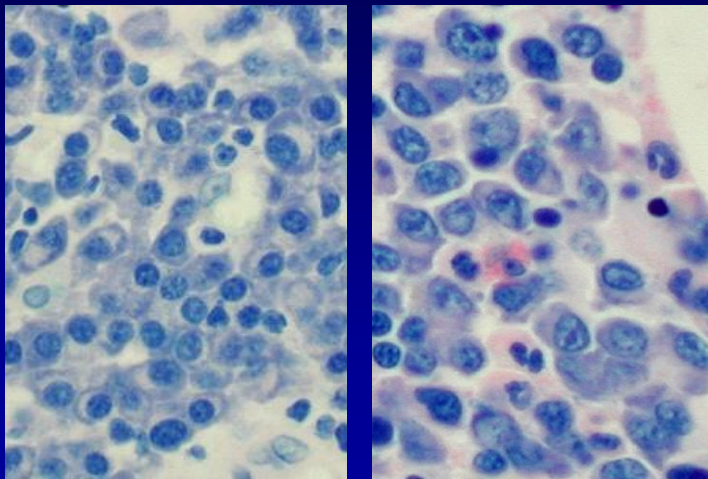
Критерии диагностики ММ 2017 (WHO)

- клон плазматических клеток в костном мозге $\geq 10\%$ или очаг плазмоцитомы +
 - ≥ 1 диагностического признака (органные и тканевые поражения)
 - ≥ 1 биомаркера злокачественности
 - $\geq 60\%$ плазмоцитов
 - FLC отношение > 100
 - > 1 очага поражения кости
 - гиперкальциемия,
 - недостаточность почек,
 - анемия,
 - очаги остеолита или остеопороз с компрессионными переломами - («CRAB» – Calcium, Renal insufficiency, Anaemia, Bone lesions),
 - а также гипервязкость крови, амилоидоз, бактериальные инфекции
- Исключено указание на уровень М-протеина, (до 40% пациентов с симптомной ММ имеют концентрацию М-протеина $< 30\text{g/l}$, но у более 97% больных он в крови или моче присутствует).
- Исключены диагностические уровни содержания плазматических клеток в костном мозге (у 5% пациентов с симптомной ММ они не достигают 10%).

Общие принципы диагностики плазмноклеточных опухолей

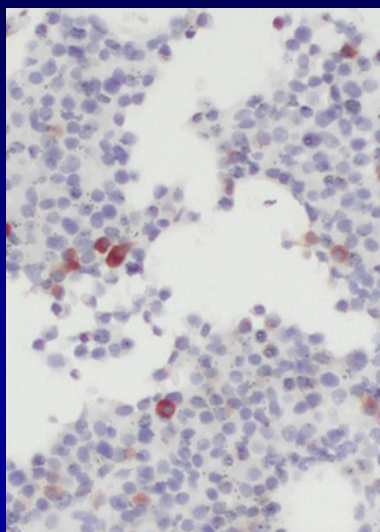
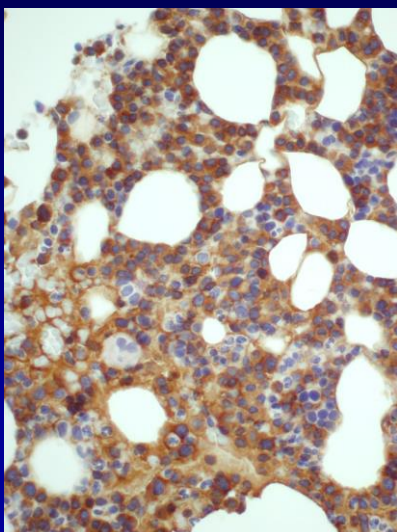
- Определение количества плазматических клеток в костном мозге
- Доказательство их клонального происхождения
- Дифференциальная диагностика с другими опухолевыми процессами с поражением костного мозга

Зрелые и незрелые плазмоциты



кappa

lambda



Реактивные плазмцитозы 1% - 4% - 10%

- дефицит железа,
- гемолитическая и мегалобластная анемии,
- хронические инфекции (сифилис, туберкулез, хронический гепатит и цирроз печени),
- ревматические болезни,
- сахарный диабет,
- злокачественные новообразования, в частности, лимфома Ходжкина

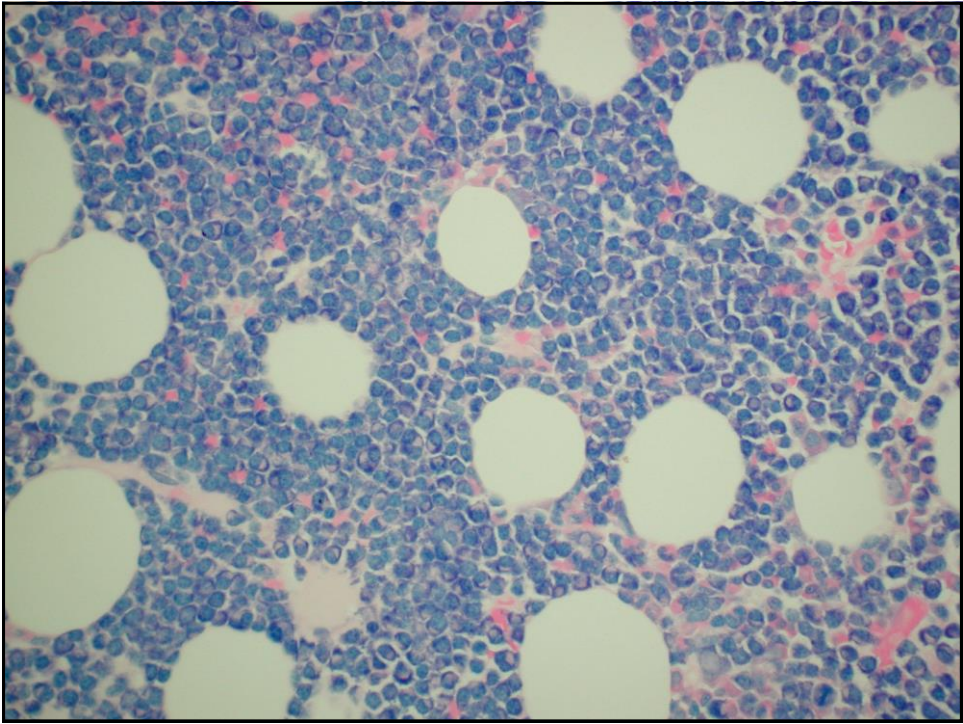
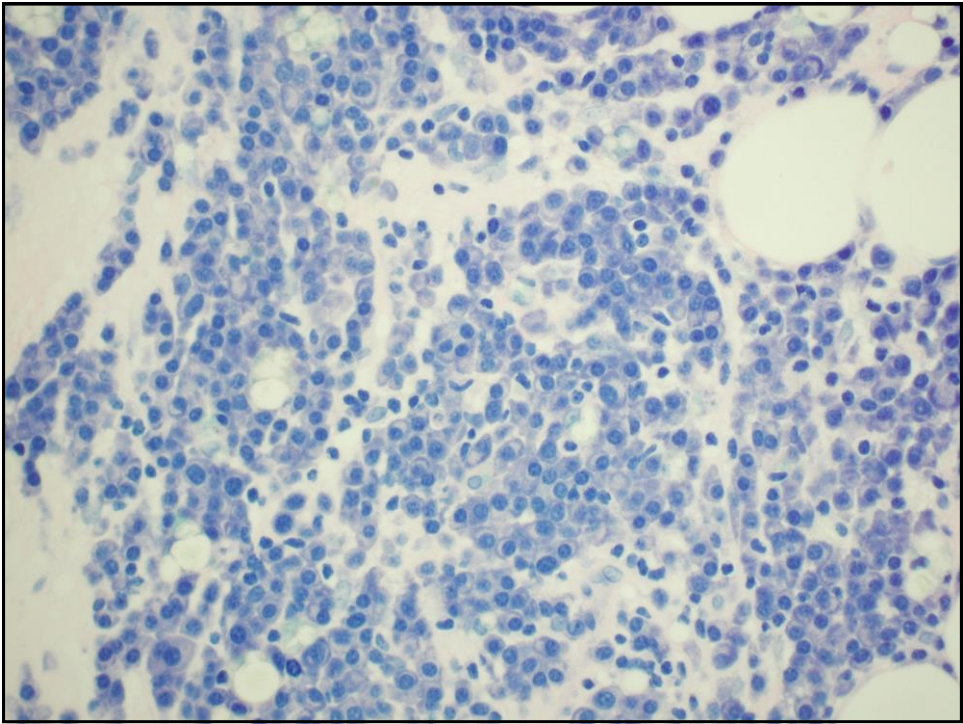
>30%, >50% ??

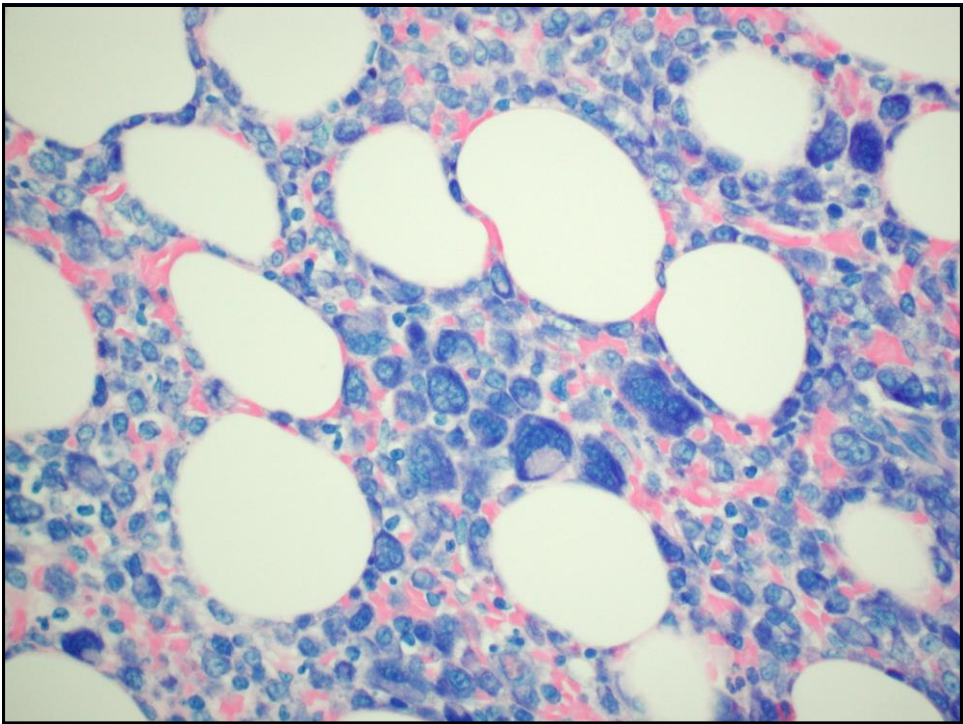
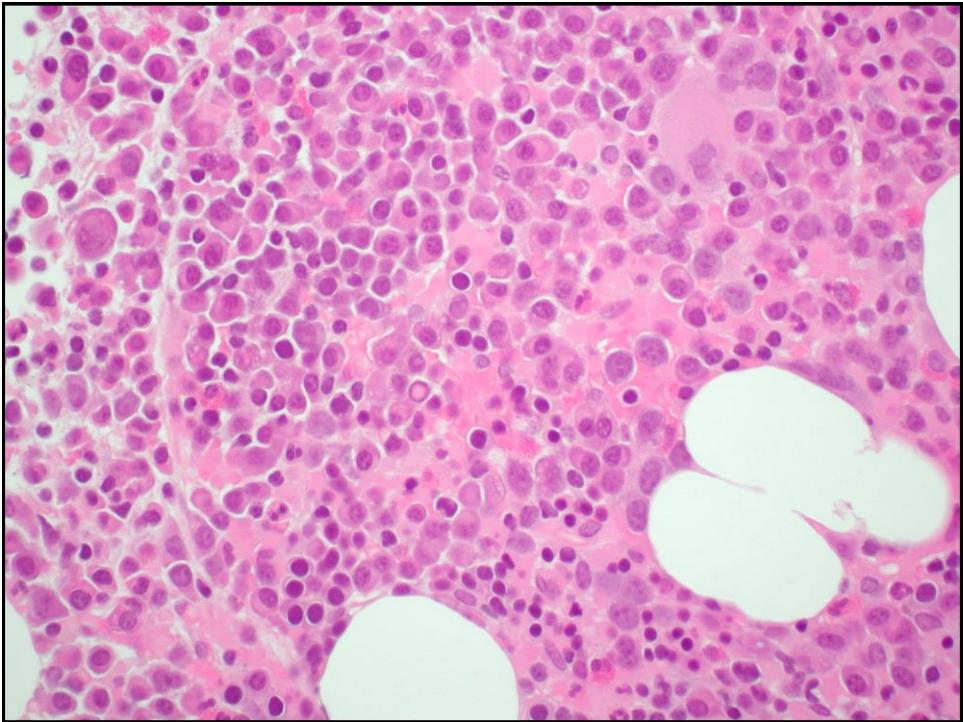
- ангиофолликулярная гиперплазия (болезнь Кастрлмена) (Molina T. et al., 1996),
- использование стрептокиназы (Maubach P.A. et al., 1983; Gorden L. et al., 1999),
- ВЫХОД ИЗ агранулоцитоза (Grogan T.M., 2003).

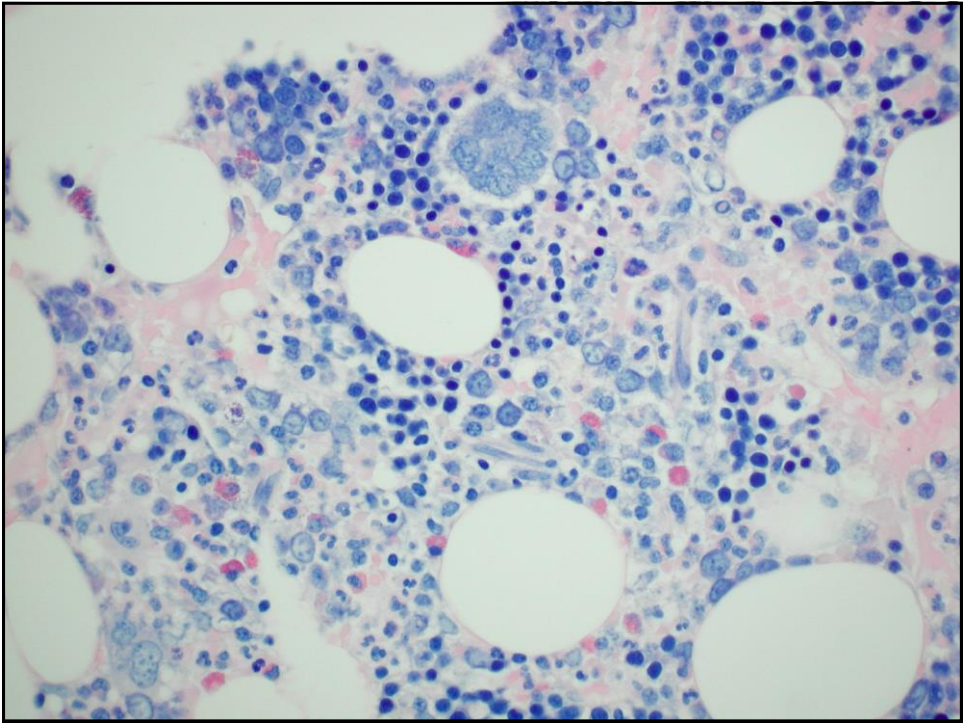
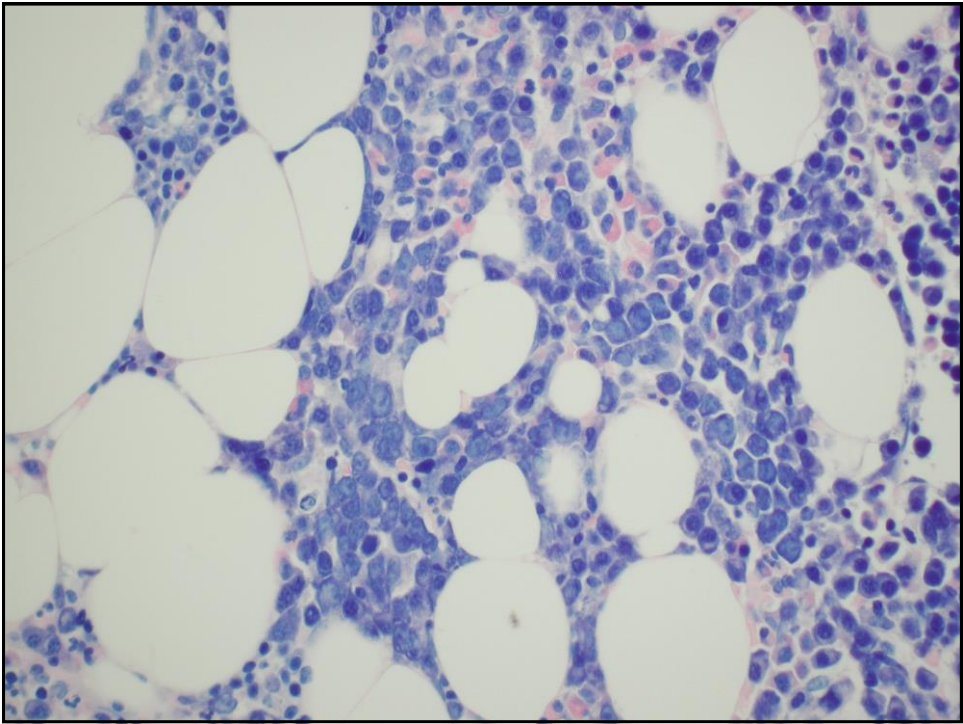
М-компонент

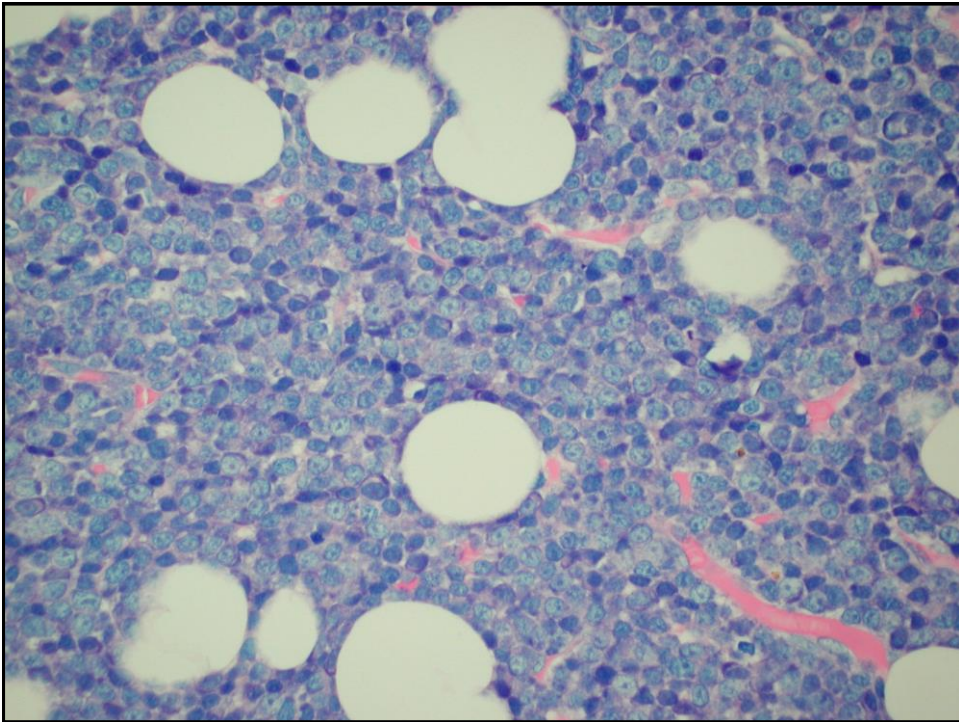
- IgG - 40-64%
- IgA - 12-27%
- легкие цепи (Бенс-Джонса) - 16-22%
- IgD - 2-5%
- IgE - 1-2%
- IgM - 0,5 - 1,5%
- несекретирующая миелома - 1–3%

κ > λ





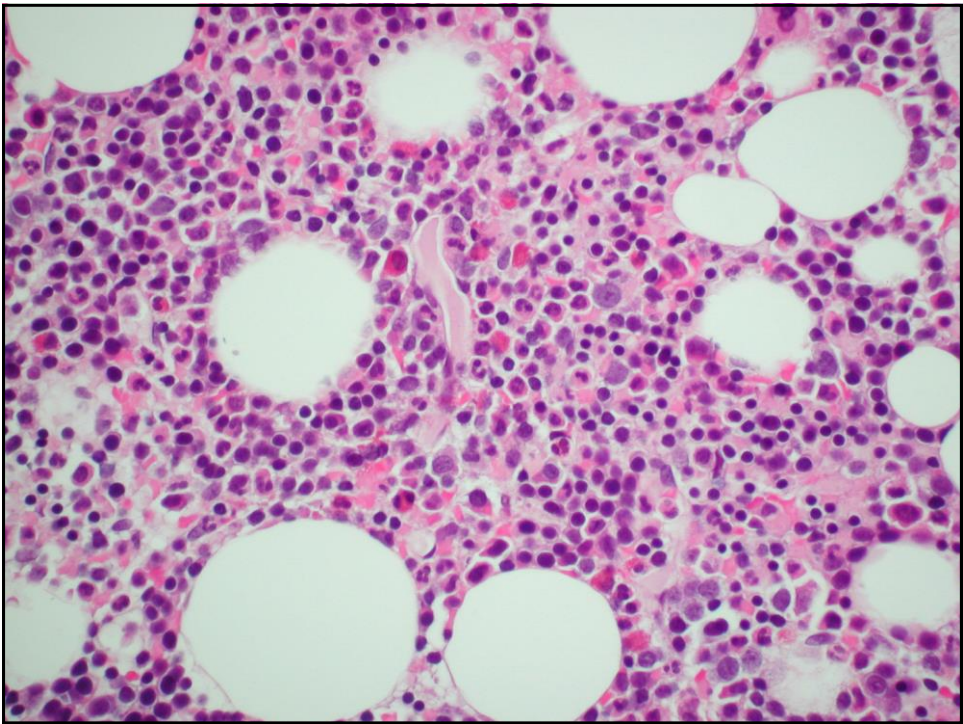
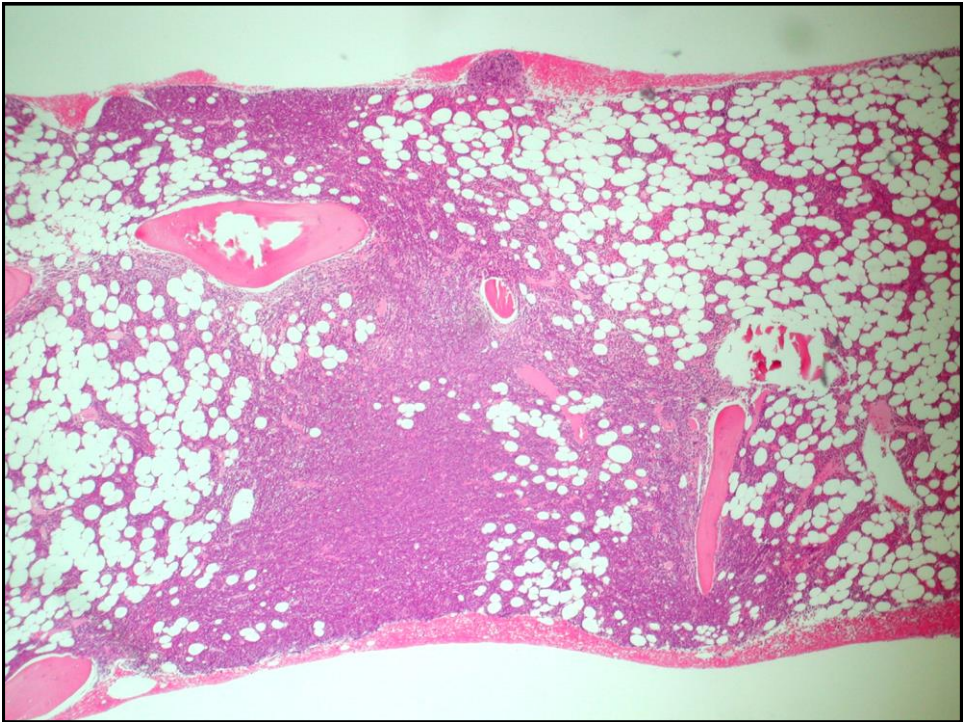




Мазок или срез?

- 48% - сопоставимые результаты
- 48% - в биоптате больше,
в т.ч. в 20% -
в аспирате < 20%,
а в ТБ – > 50%.
- 4% - в аспирате – больше, чем в ТБ

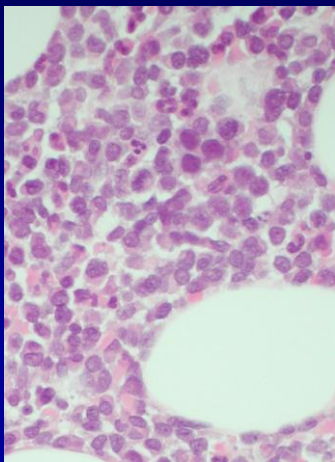
W.E. Terpstra и соавт. (1992)



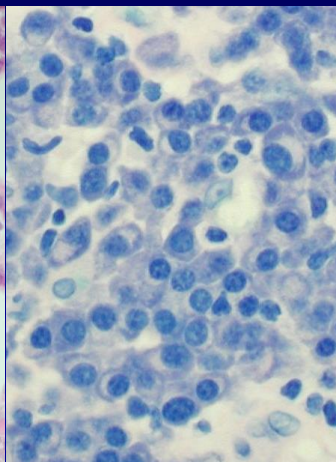
- Легкий диагноз, если много типичных клеток
- Трудности:
Малое количество клеток
Нетипичная морфология

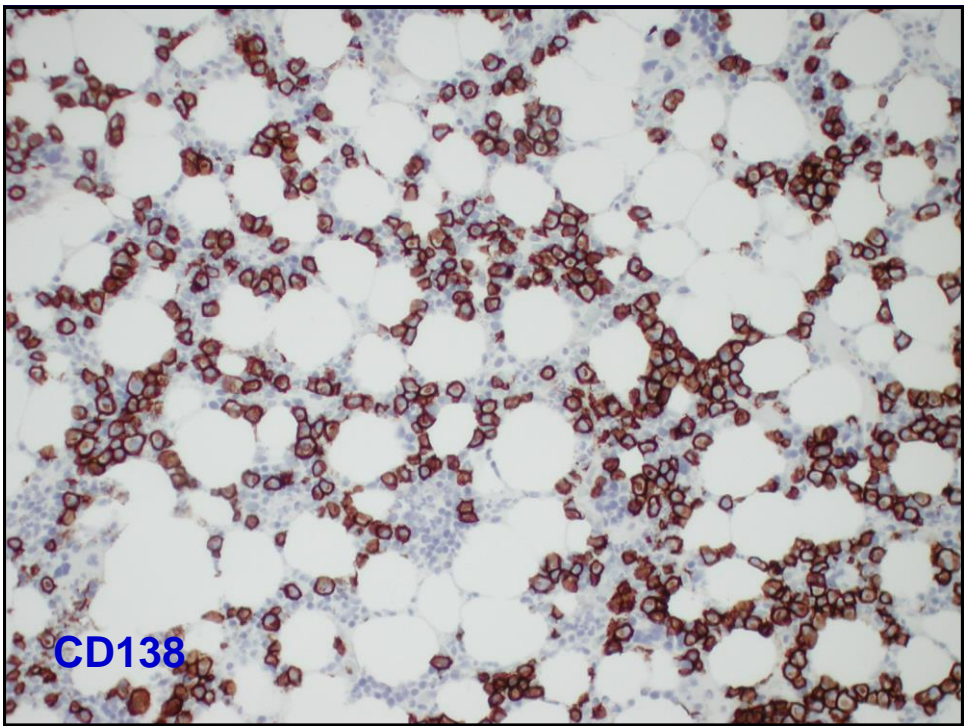
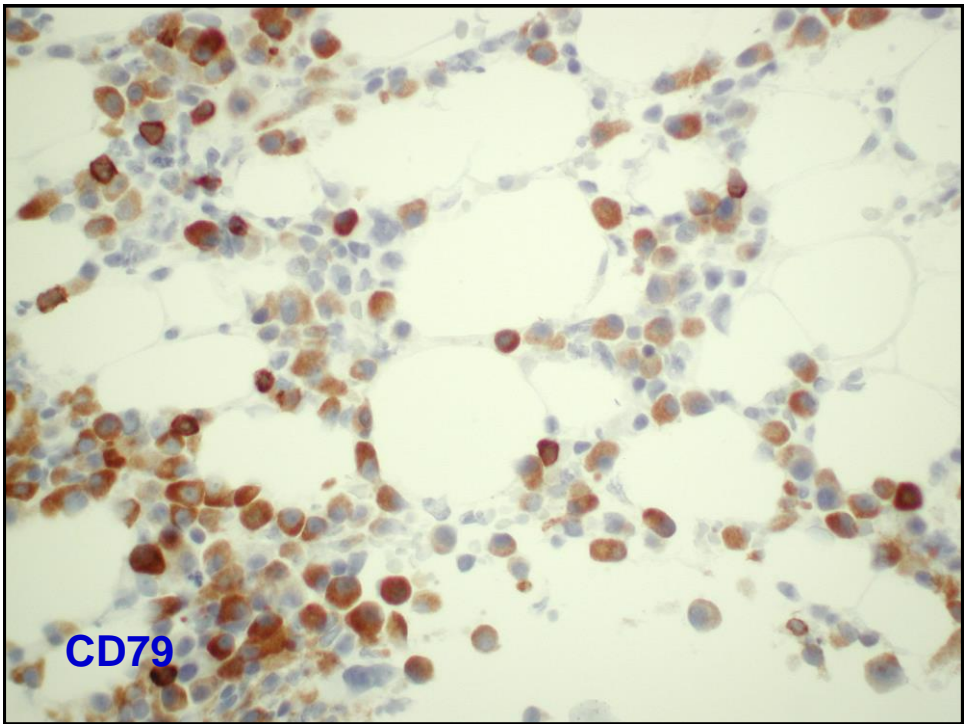
Определение количества МК В КОСТНОМ МОЗГЕ

Г+Э



А+Э





При наличии М-градиента
или
количестве плазмоцитов > 5 %
или
атипии плазматических клеток
- определение IgL!

Иммунофенотип

- clg+,
- CD138+
- CD38+
- BLIMP1+
- Pax5-
- CD45-
- CD19-

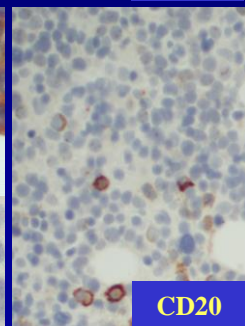
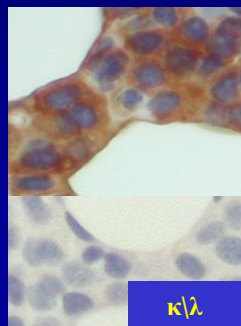
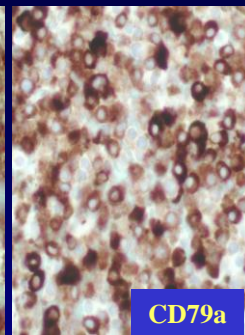
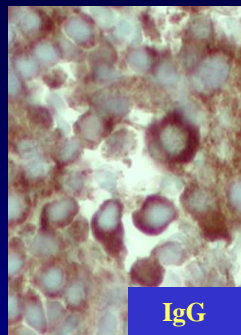
95-
100%

- CD 79a+
- CD200+
- CD56+
- CD43+
- bcl-2+
- циклин D1+/-
- EMA-/+

30-
80%

- CD20-/+
- slg-/+
- CD10-/+

1-10%



CD138

- >98%
- Гепаран-сульфат протеогликан
- Фактор адгезии
- Интенсивно экспрессирован на нормальных и опухолевых плазматических клетках

Важно:

- реактивные ПК, в т.ч. при low grade НХЛ
- метастазы рака

CD79a

- >95% нормальных плазмочитов
- Наибольший охват стадий дифференцировки
- Варибельная экспрессия в миеломных клетках

Важно:

- Не подходит для количественных оценок ПК
- Позитивны Т-ALL, AML et c

Плазмоцитомы

- Солитарная плазмоцитома кости
- Внекостные плазмоцитомы

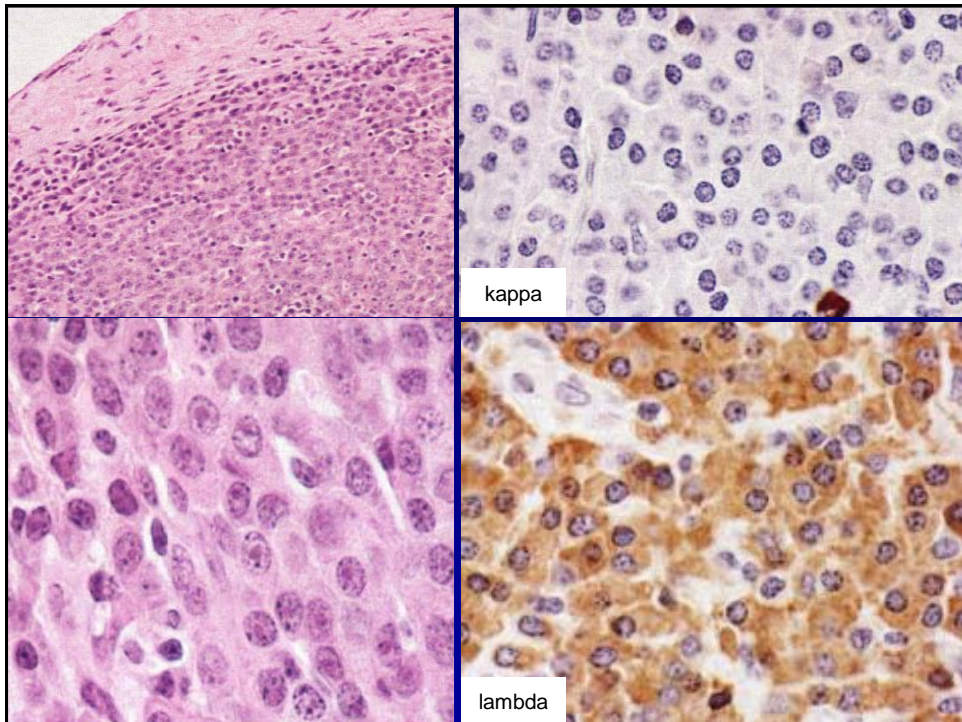
Главное отличие от ММ:

- нет критерия интерстициального компонента в КМ (>10%)

Солитарная плазмоцитома кости

- Локализованная плазмноклеточная опухоль
- Нет очаговых поражений других органов
- Нет органных поражений (ПН, гиперкальциемии, анемии и тд)
- Прогноз зависит от наличия интерстициального компонента в костном мозге (MGUS):

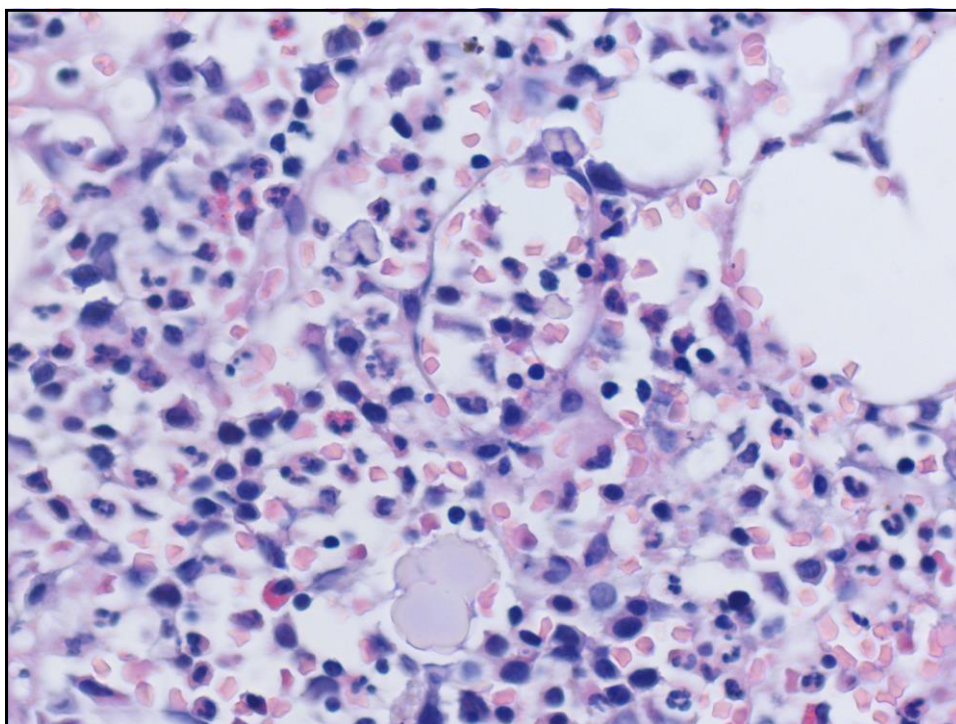
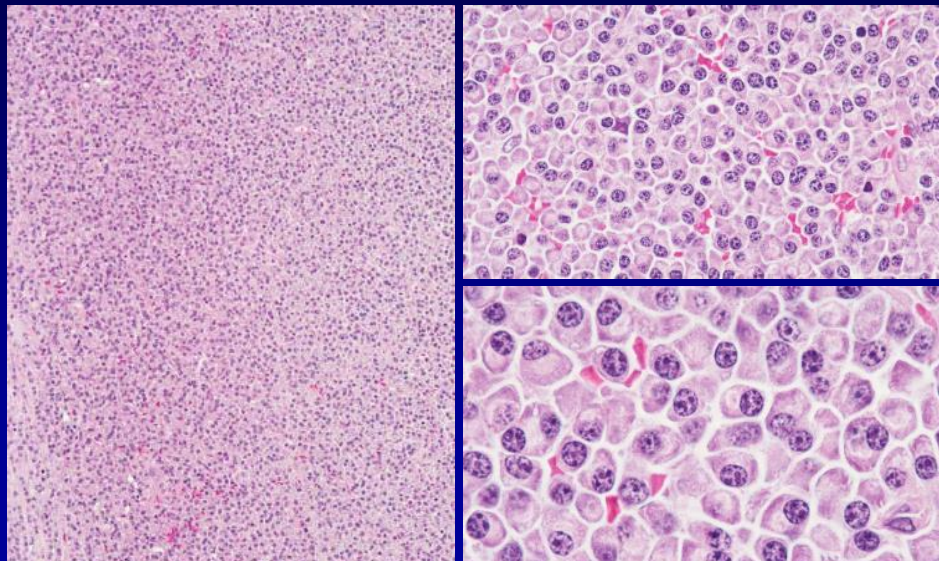
есть – через 3года ММ у 60%,
нет – у 10%

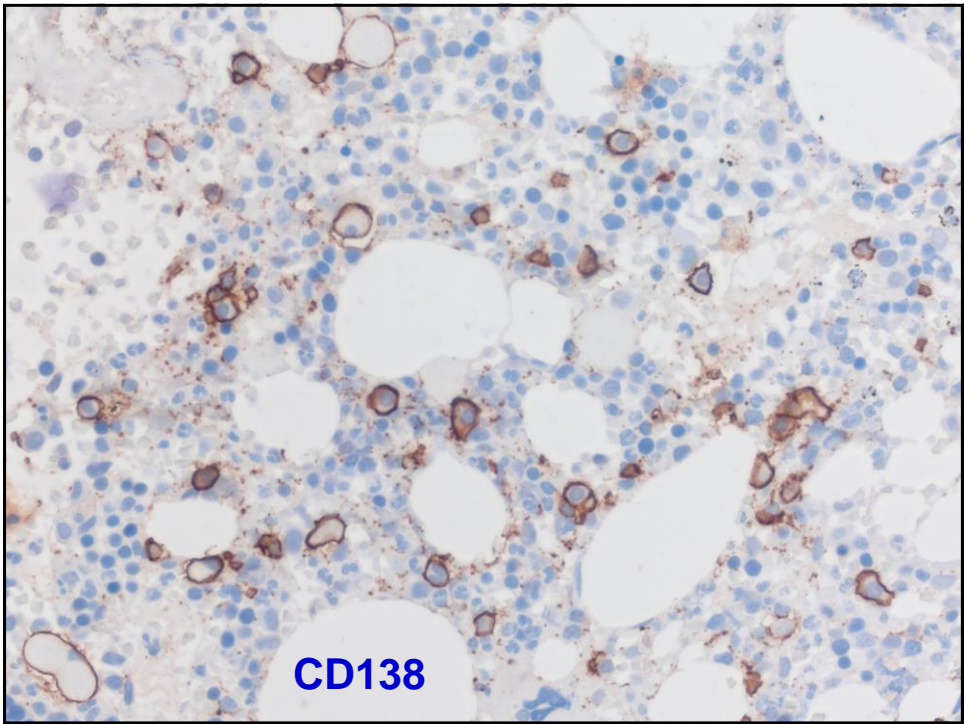
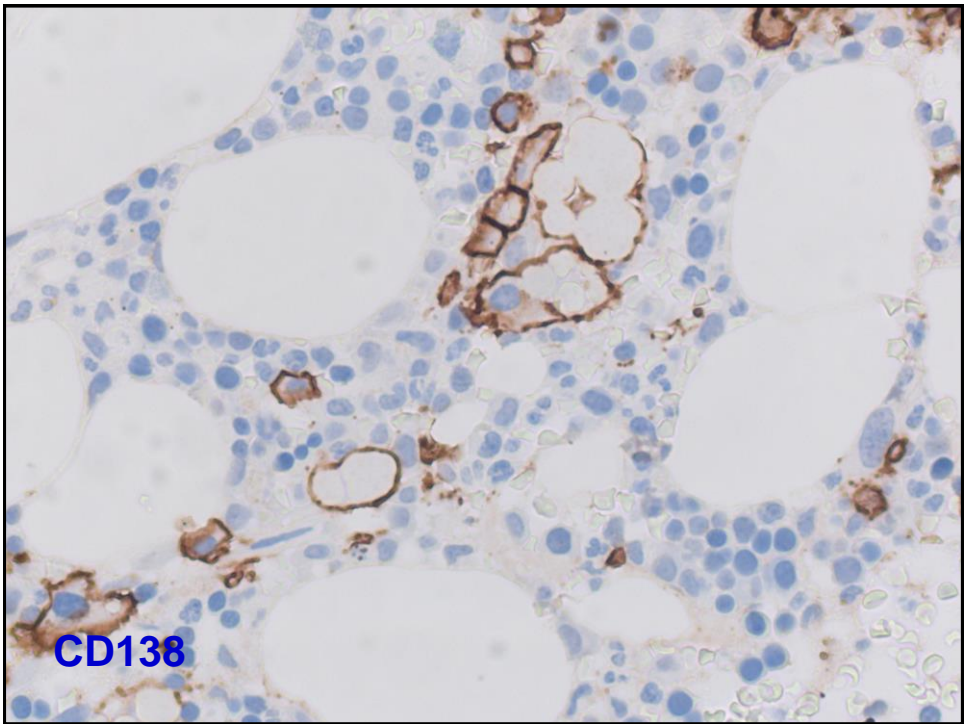


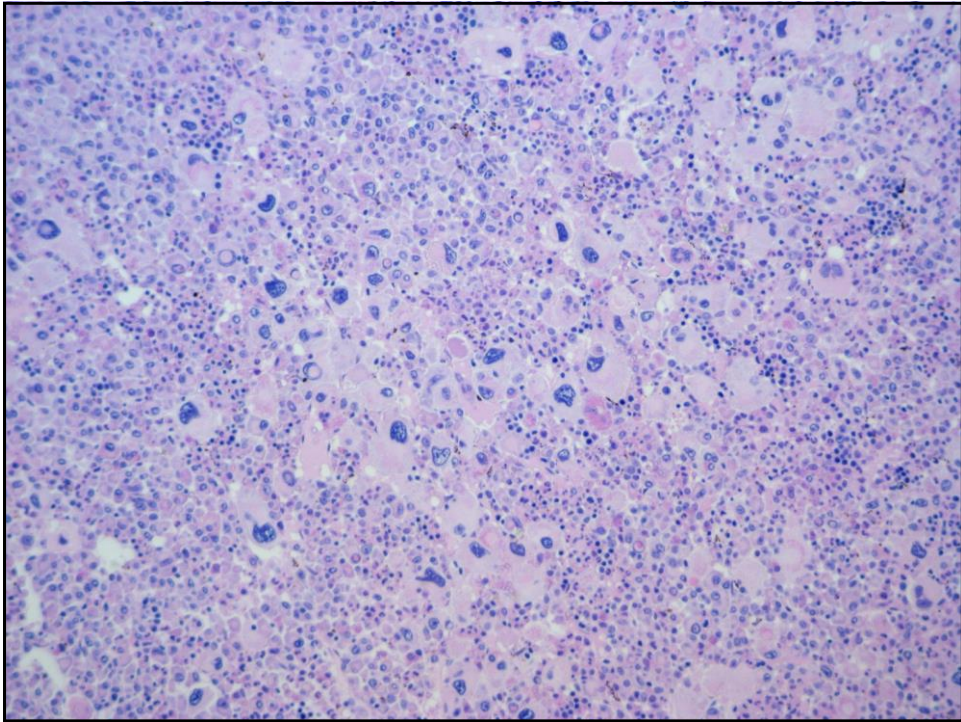
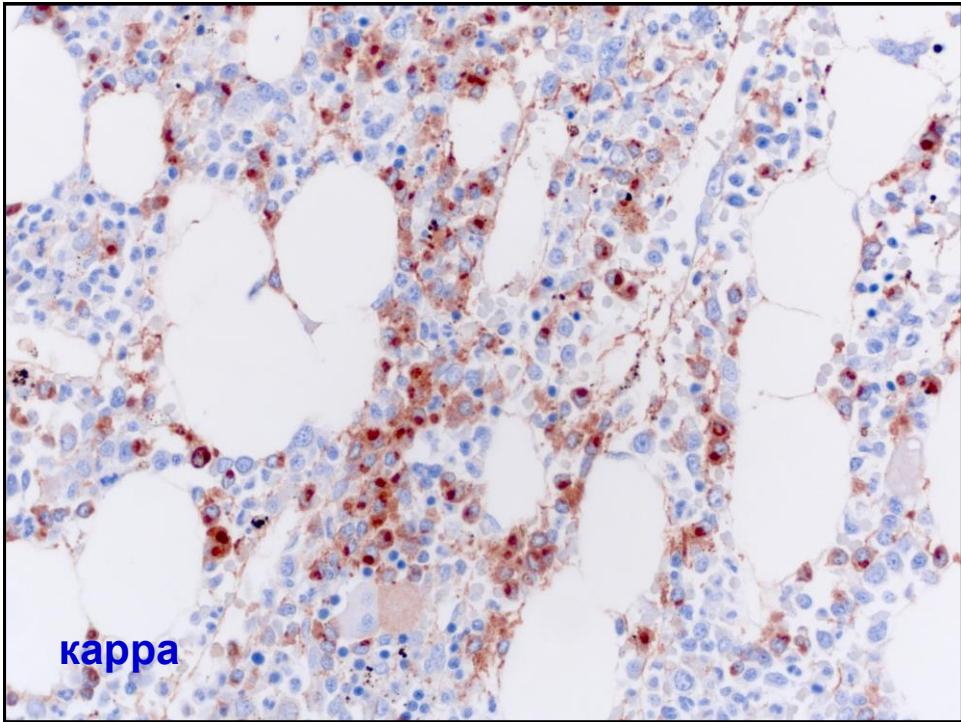
Экстрамедуллярные плазмоцитомы

- Самая частая локализация – ротоглотка и верхние дыхательные пути
- Также: лимфоузлы, слюнные железы, селезенка, печень
- 25% - М-градиент
- Редко – развитие ММ

Плазмоцитома мягкого неба







Опухоли с плазмочитарной дифференцировкой

- LPL-Лимфоплазмочитарная лимфома
- CLL - ХЛЛ
- FL - ФЛ
- MZL - Лимфома маргинальной зоны
- DLBCL - ДБККЛ

Лимфоплазмочитарная лимфома

- Опухоль из малых и плазмочитоидных лимфоцитов, плазматических клеток, обычно с поражением КМ, реже ЛУ и С.
- Не соответствует критериям других оп из малых клеток с плазмочитарной дифференцировкой
- У большинства парапротеин IgM (но не обязателен для диагноза)
- WM – это LPL с вовлечением КМ и пара IgM (в любой концентрации)

Лимфоплазмочитарная лимфома

- До 2% нодальных лимфом
- Медиана – 60-70 лет
- Чаще у мужчин
- IgM парапротеин
- Гипервязкость
- Вовлечение КМ

Поражение костного мозга

- Малые лимфоциты, лимфоплазмочитоидные клетки, плазмочиты, иммунобласты
- Избыток тучных клеток
- Аномалии продукции Ig (тельца Датчера, Руссея, амилоид, неамилоидные депозиты)
- Поражение костного мозга может быть интерстициальным, диффузным, нодулярным

Поражение лимфатических узлов

- Паракортикальные инфильтраты, свободные синусы
- Малые и плазмоцитоидные лимфоциты, плазмоциты, иммунобласты
- Аномалии продукции Ig (тельца Датчера, Руссея, амилоид, неамилоидные депозиты)
- Возможна колонизация фолликулов

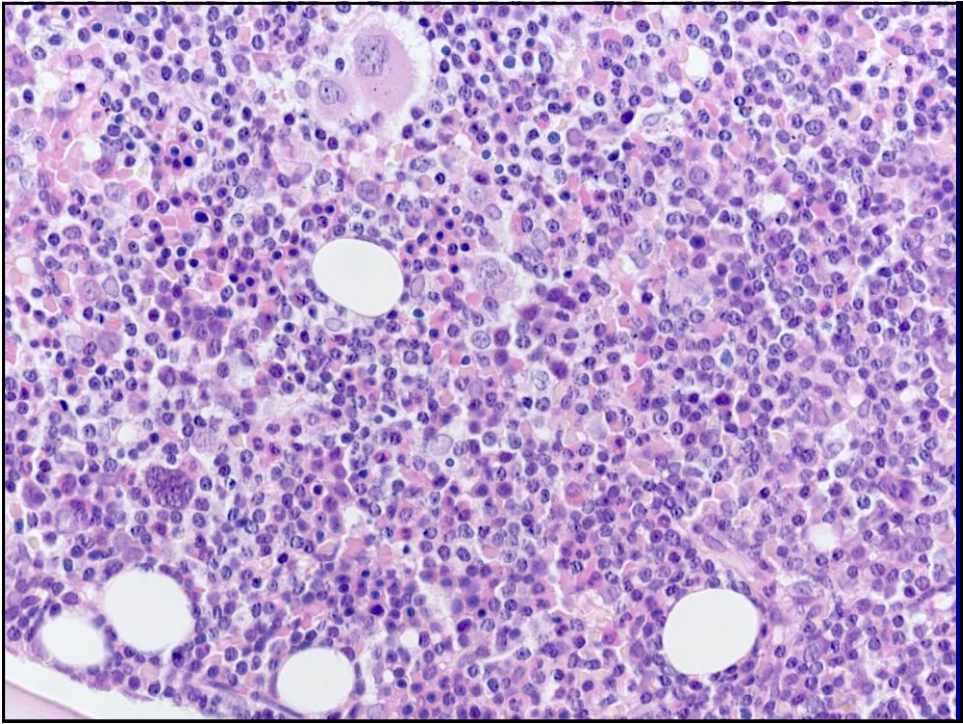
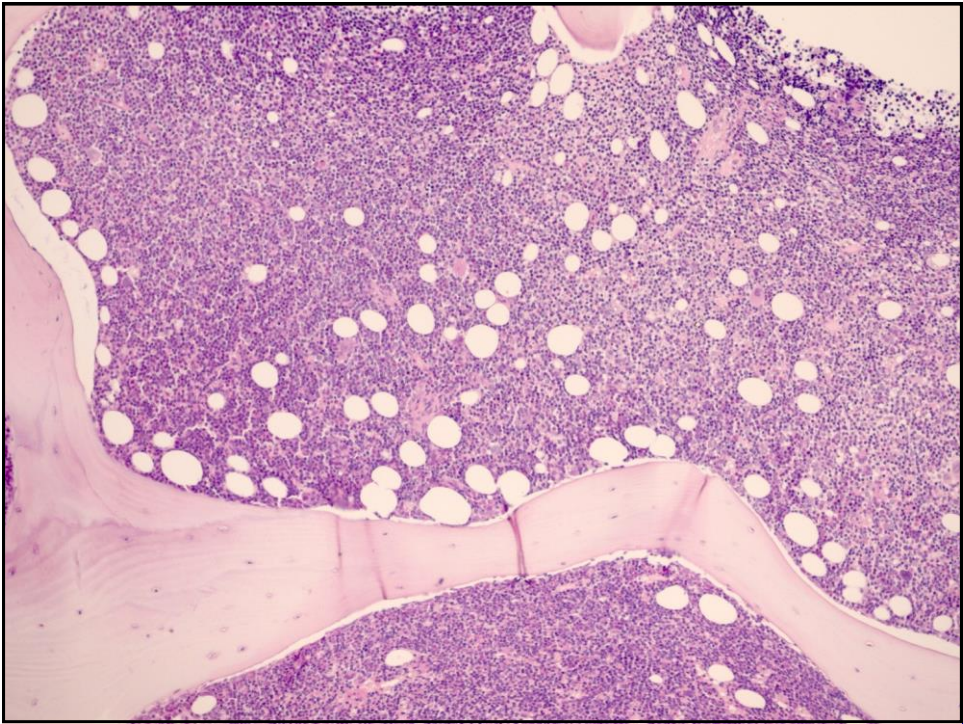
- CD19+, cd20+, slg+, IgM+, IgD-,
- Моноклония плазмоцитов
- CD10-, CD5-, CD23-

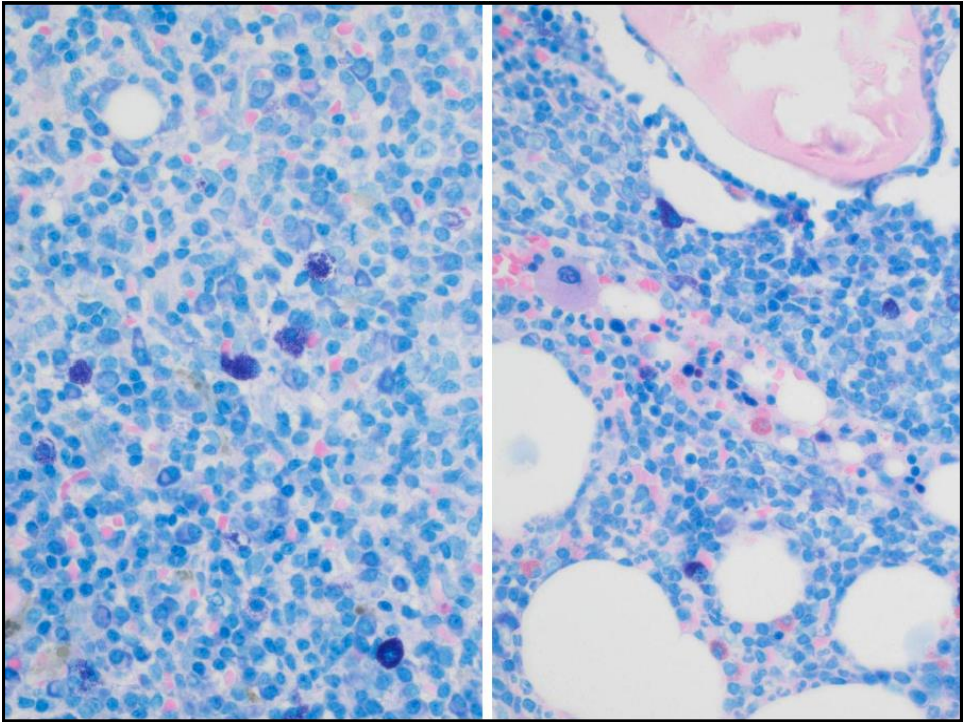
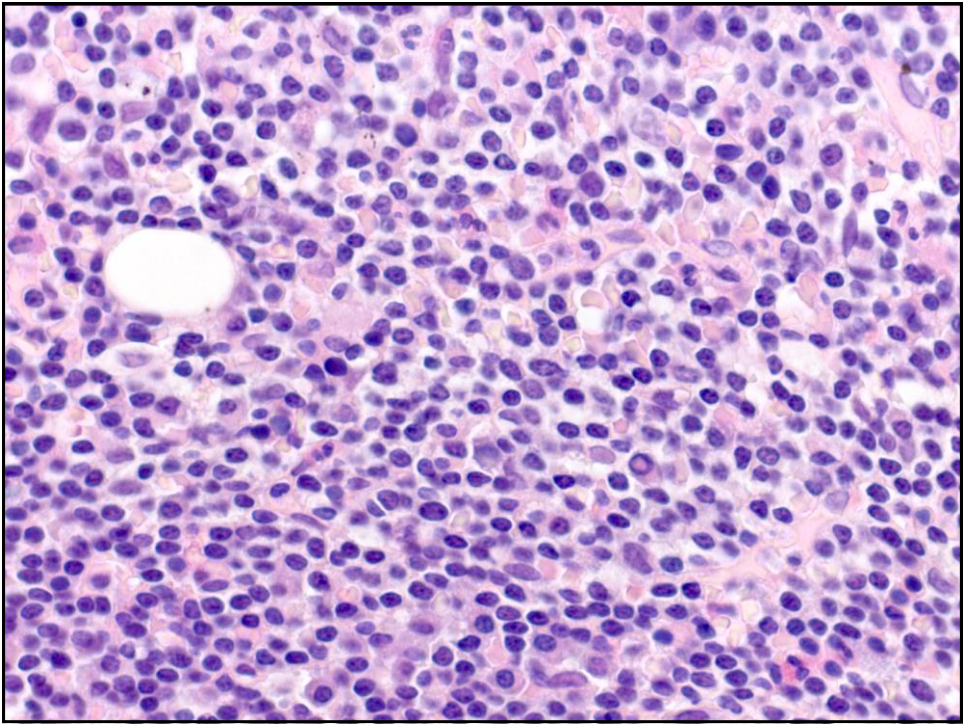
- Del (6)(q21)

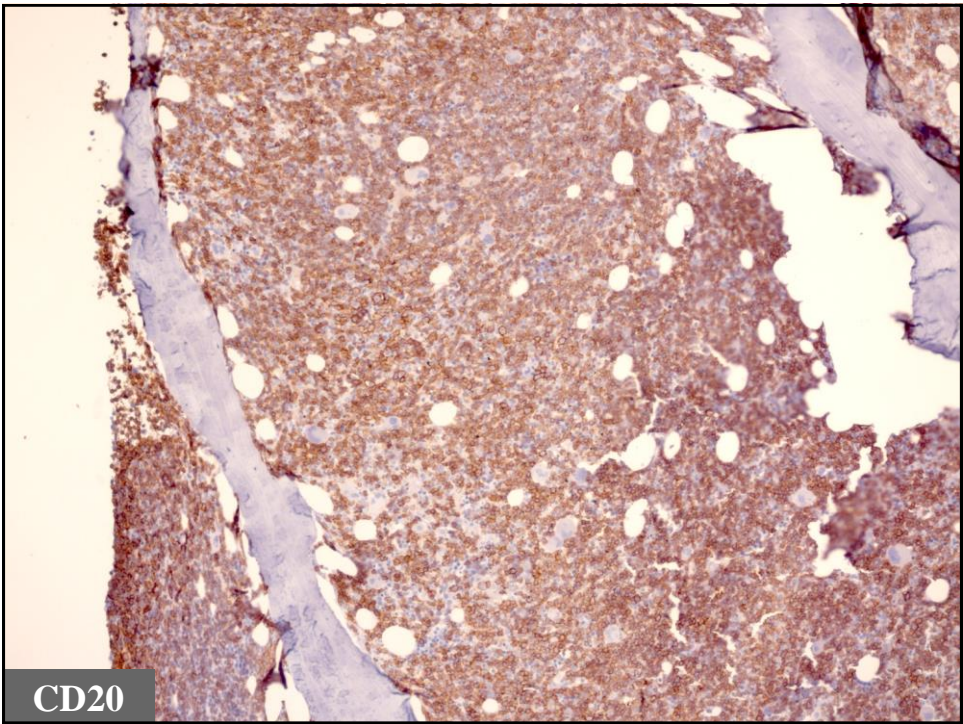
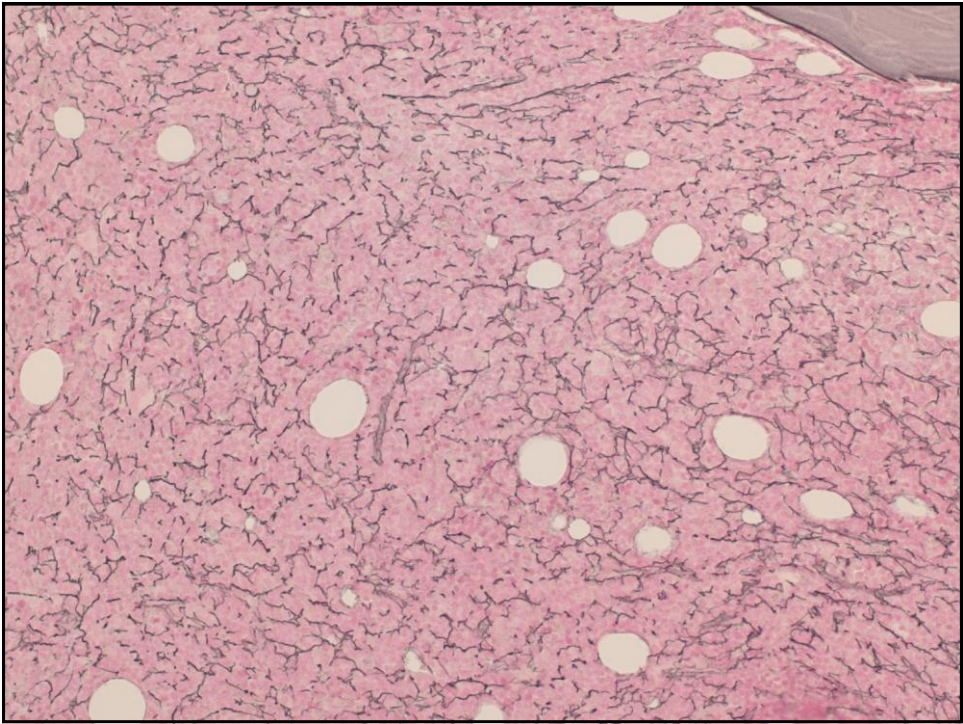
ДД

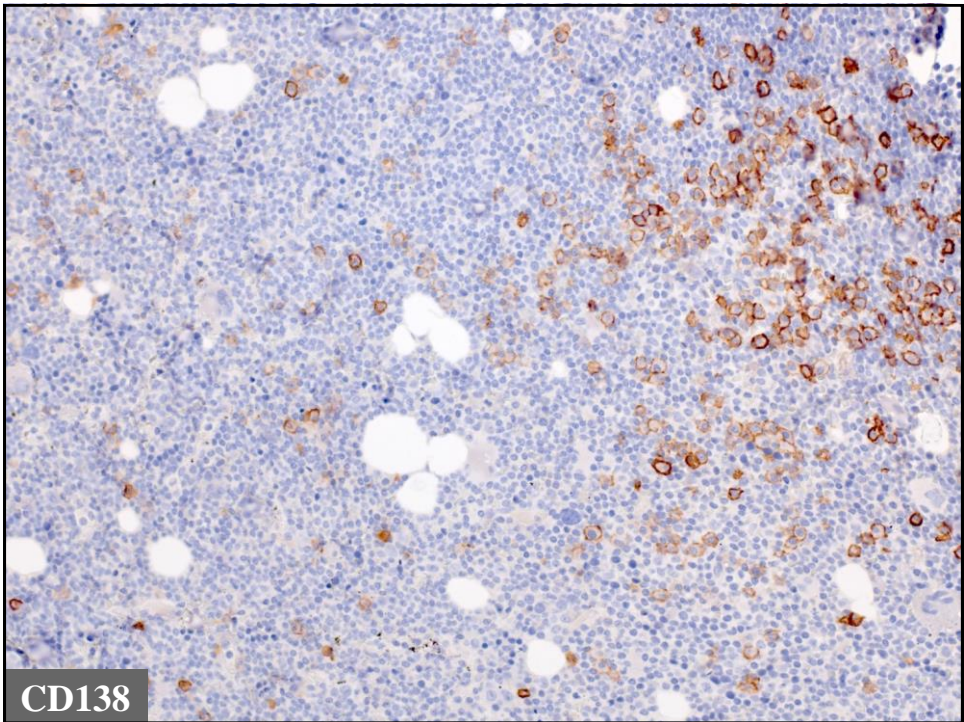
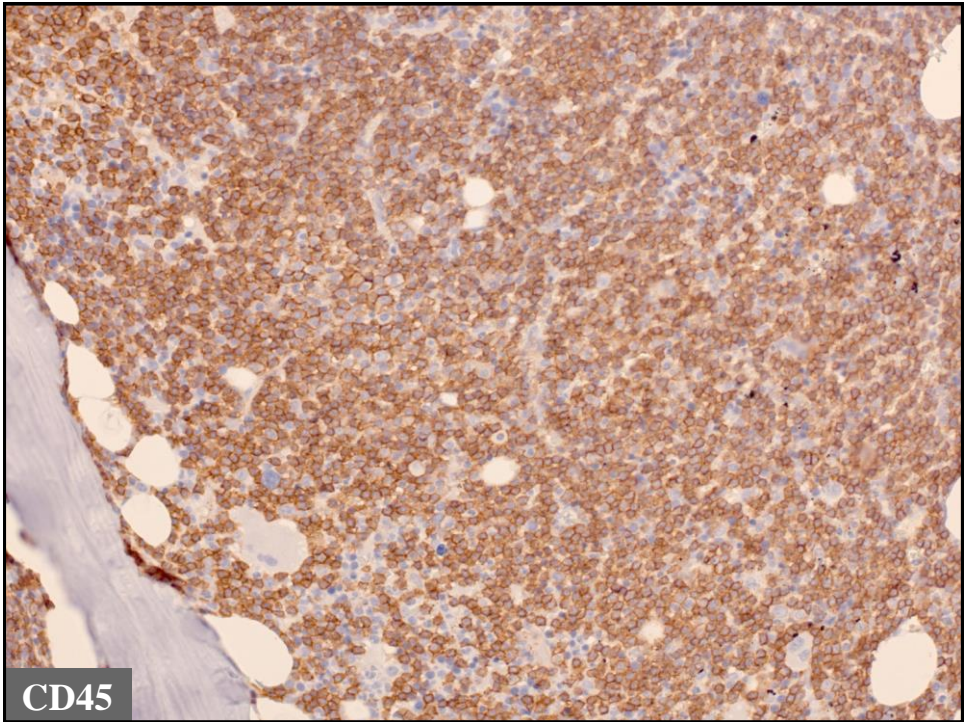
- Реактивная лимфаденопатия
- CLL/SLL
- MCL
- FL, плазмоклеточная дифф
- MZL – нодальная, селезенки, MALT

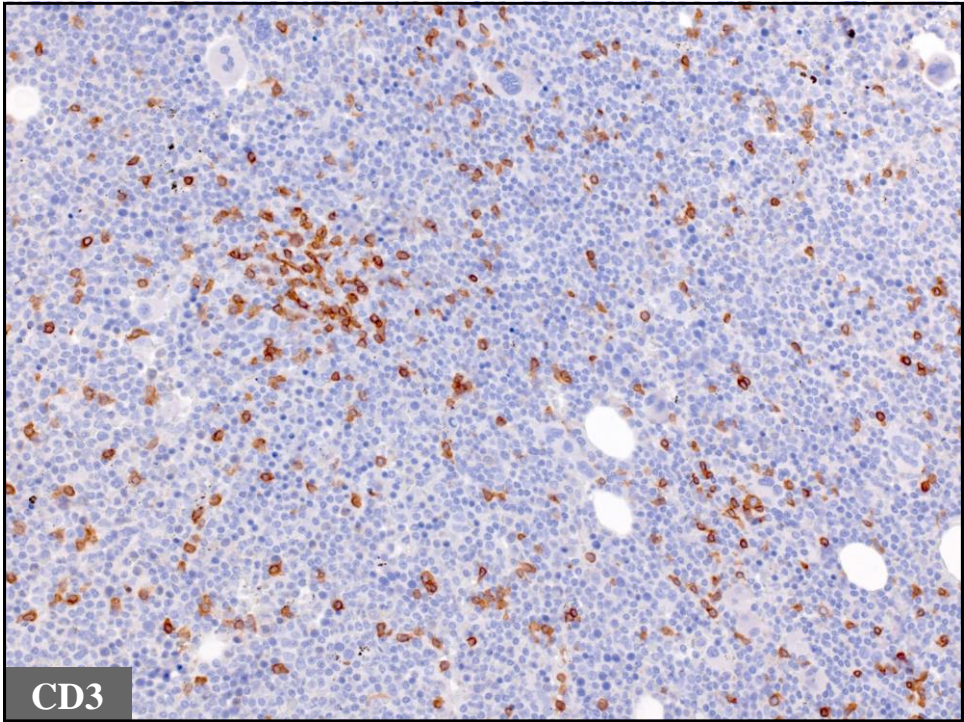
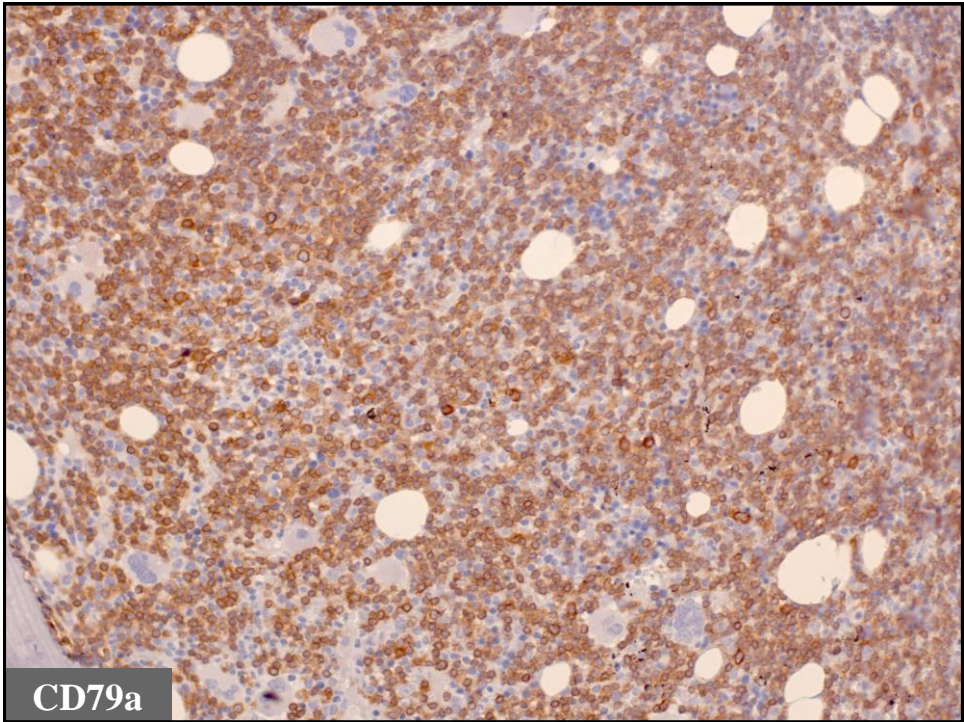
М, 50 лет

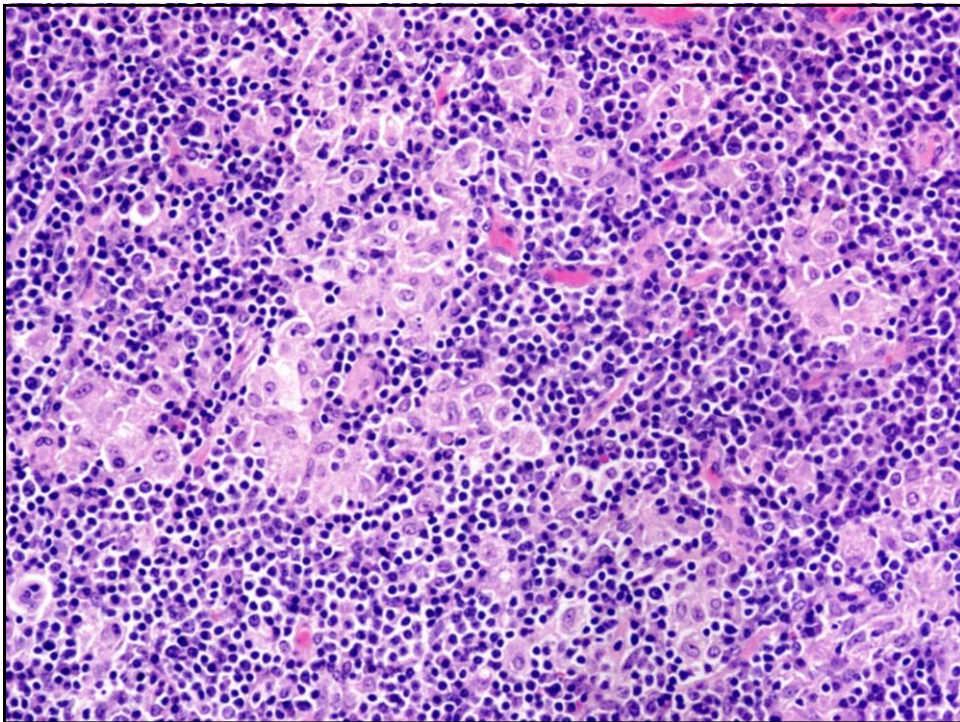
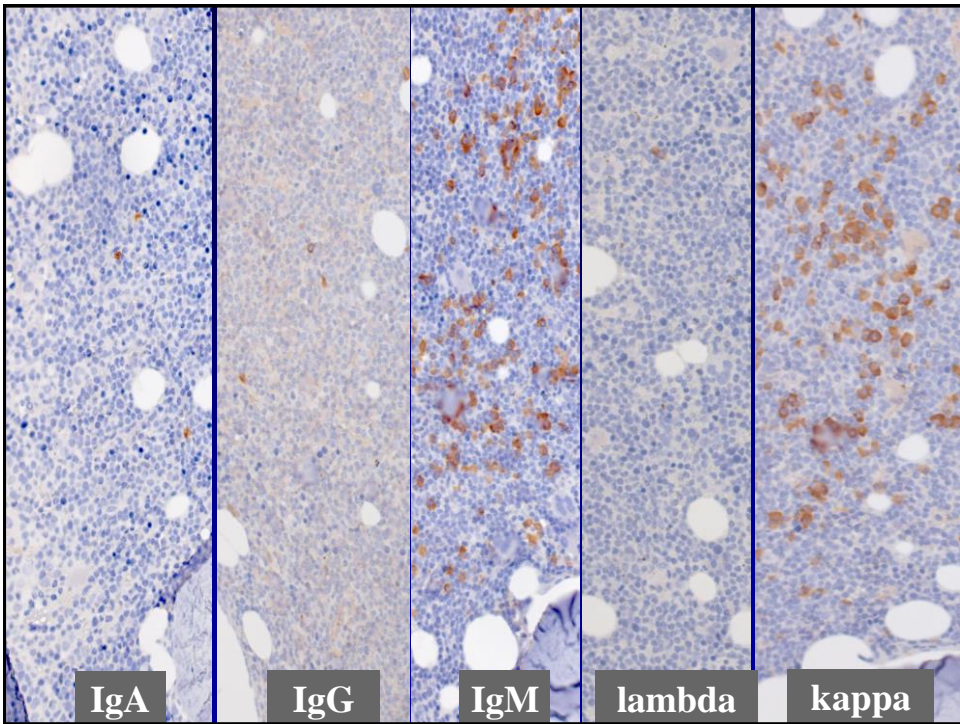


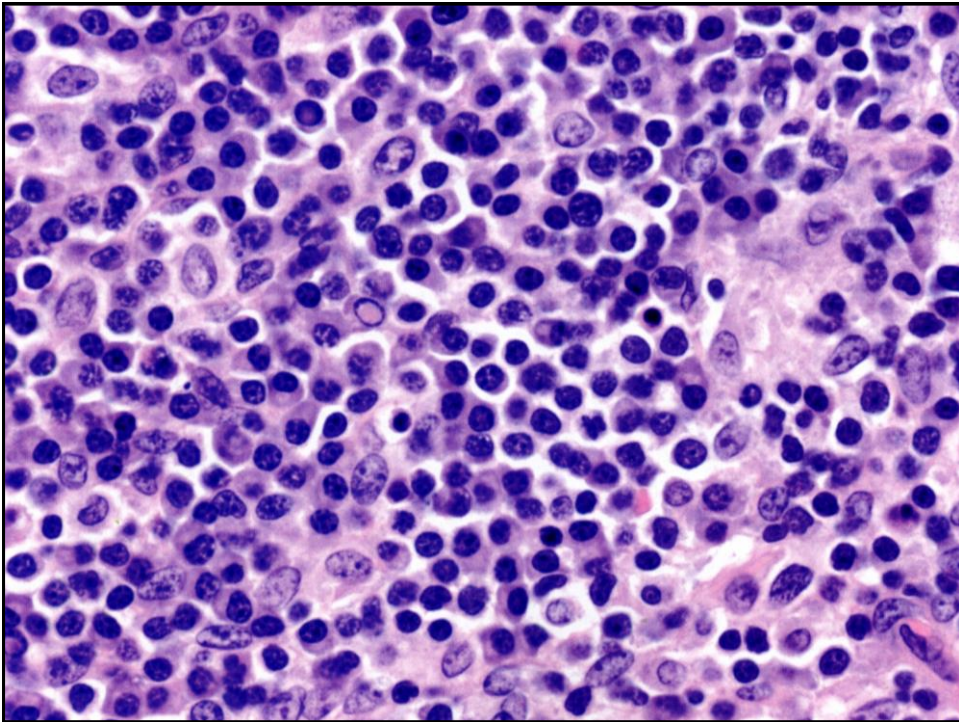










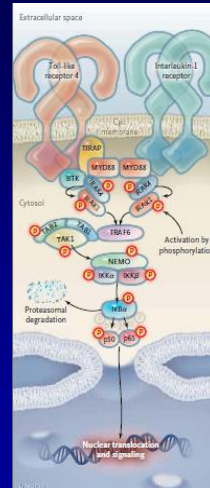


Диагноз:

LPL, IgMκ

MYD88 при LPL

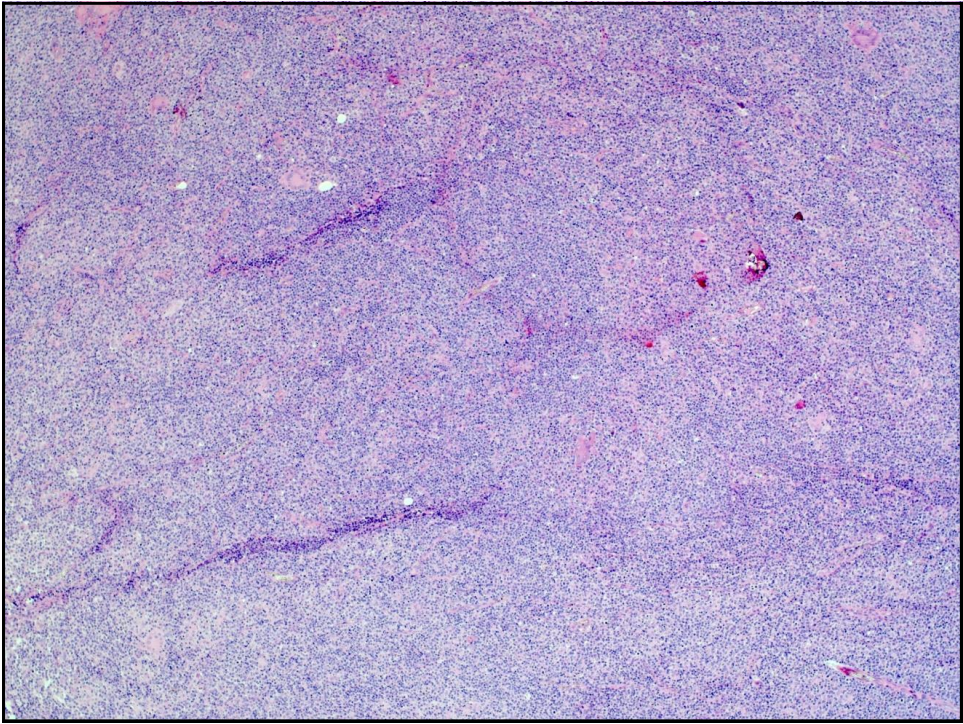
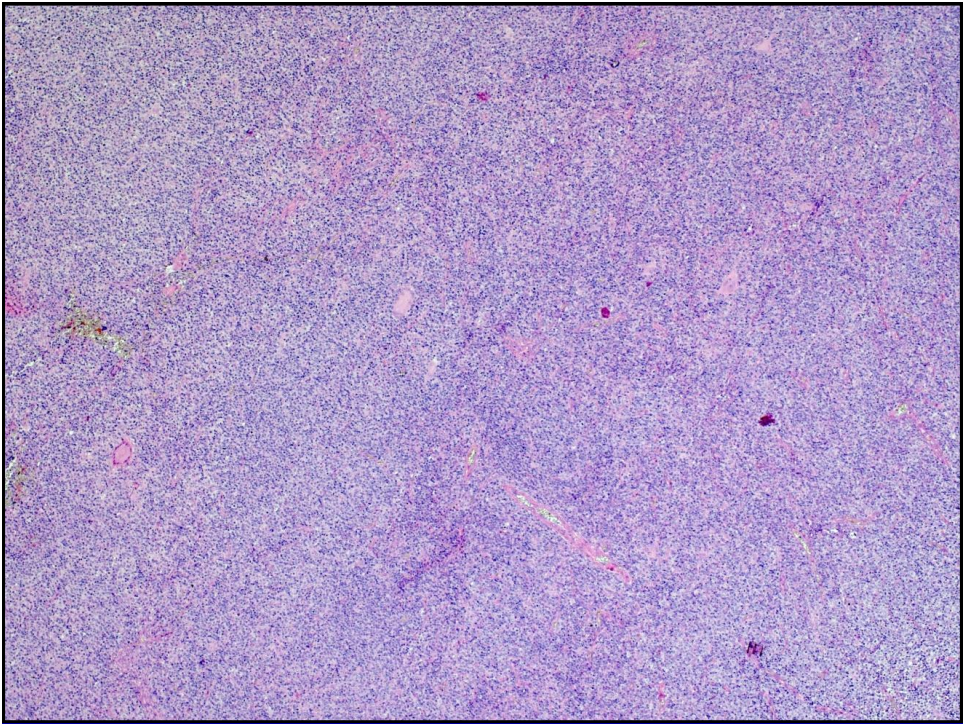
| Source, y | Assay Methodology | LPL, WM, | MZL, ^a | CLL/SLL, |
|-------------------------------------|---------------------|----------|-------------------|----------|
| Puente et al, ¹³ 2011 | NGS | | | 3 |
| Wang et al, ¹⁴ 2011 | NGS | | | 10 |
| Li et al, ¹⁵ 2012 | Sanger | | 6 | |
| Treon et al, ⁶ 2012 | Sanger | 91 | 7 | |
| Gachard et al, ¹⁶ 2013 | RE digestion | 67 | 4 | |
| Xu et al, ²⁸ 2013 | AS-PCR | 93 | 10 | 4 |
| Varettoni et al, ²⁹ 2013 | AS-PCR | 100 | 6 | |
| Ondrejka et al, ²³ 2013 | AS-PCR | 100 | 8 | 0 |
| Mori et al, ⁷ 2013 | Sanger | 30 | | |
| | RE digestion | 74 | | |
| | AS-PCR | 70 | | |
| Jiménez et al, ⁸ 2013 | AS-PCR | 80 | 21 | 0 |
| Traverse-Glehen et al, | Sanger | | 5 | |
| Tren et al, ¹⁷ 2013 | SNaPshot/Sanger | | 4 | |
| Poulain et al, ⁹ 2013 | Sanger ^b | 79 | 6 | 0 |
| Ogura et al, ¹⁹ 2013 | Sanger | 78 | 0 | 0 |
| Current study, 2015 | Pyrosequencing | 94 | 4 | 3 |

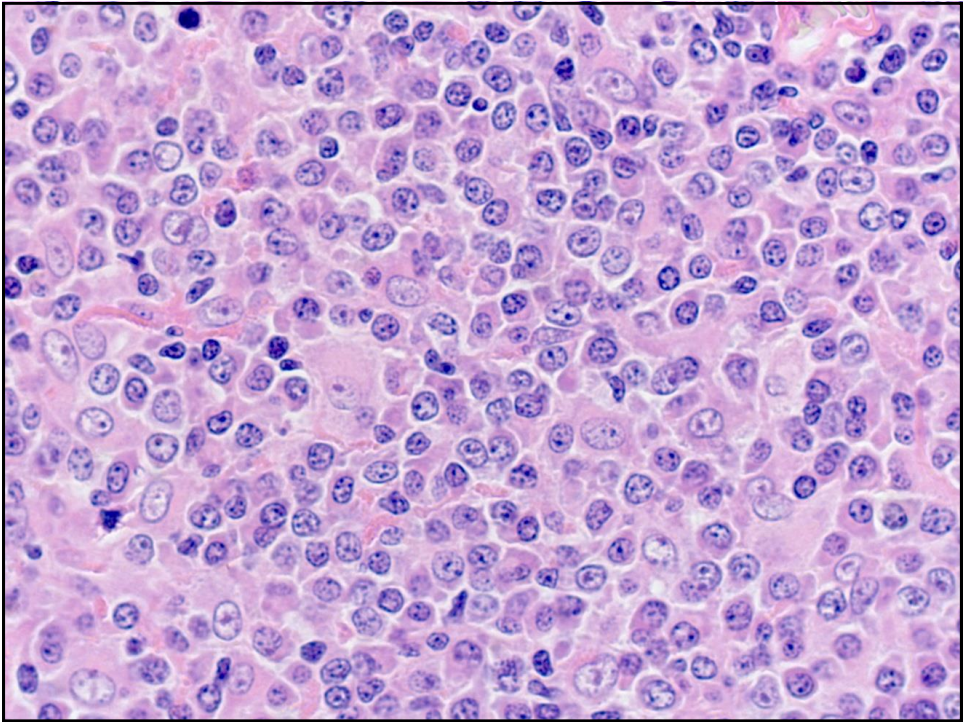
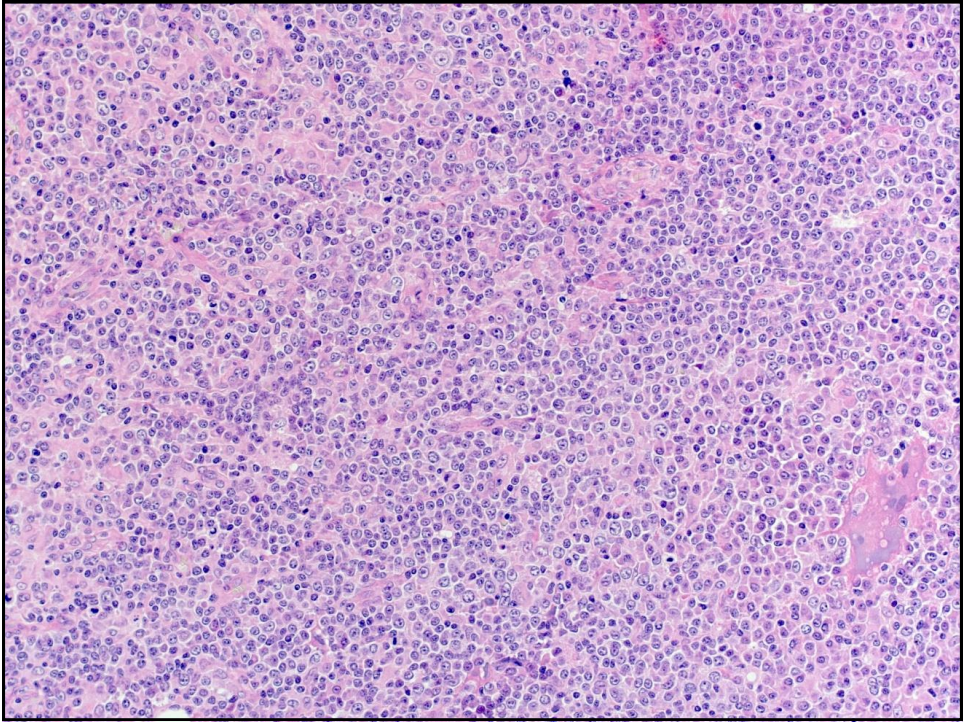


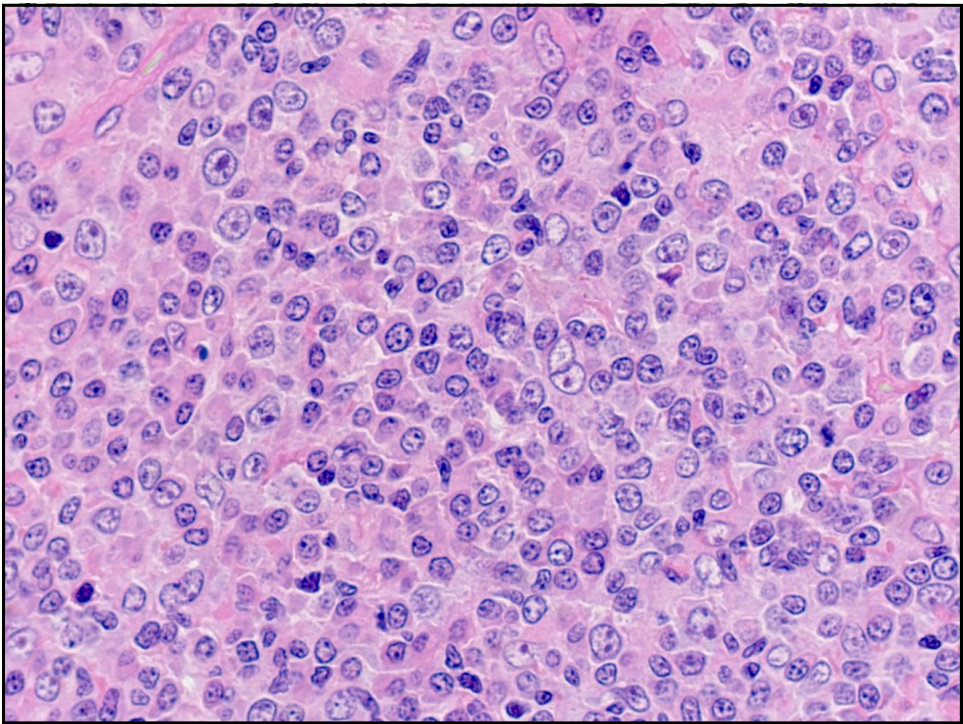
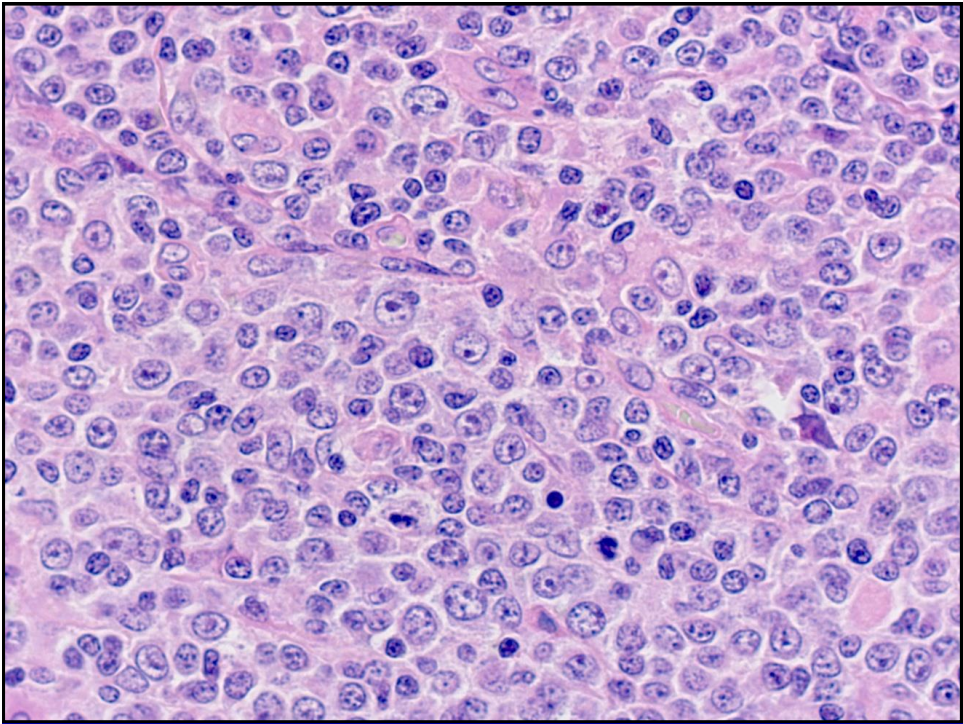
G. Insuasti-Beltran et al. Arch Pathol Lab Med. 2015;139:1035–1041 Treon S. et al. N Engl J Med 2012;367:826–33

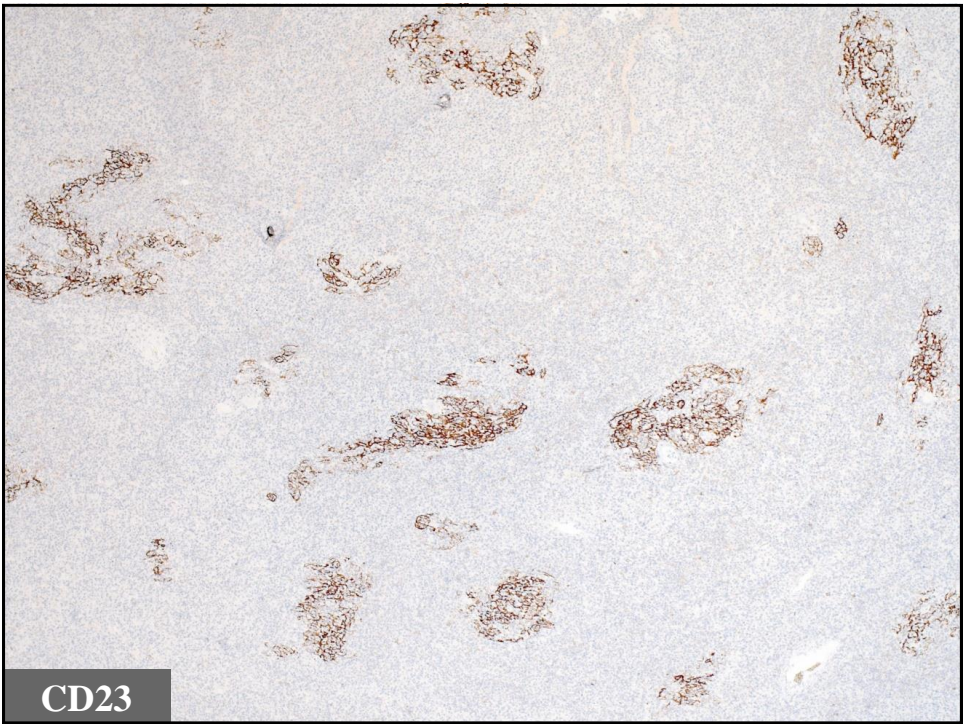
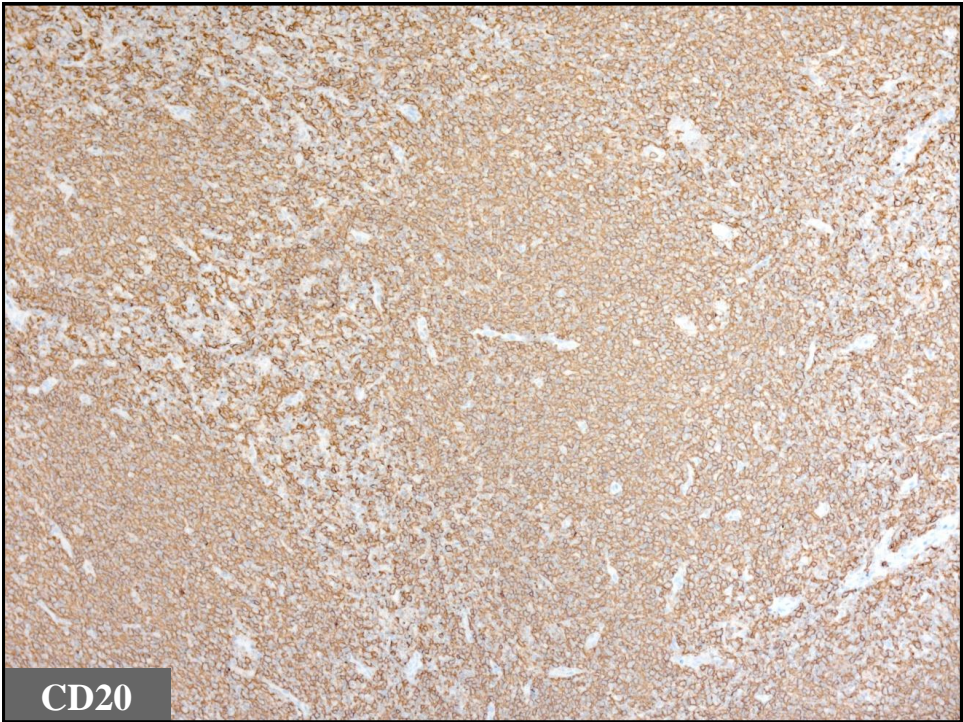
ДД: MZL

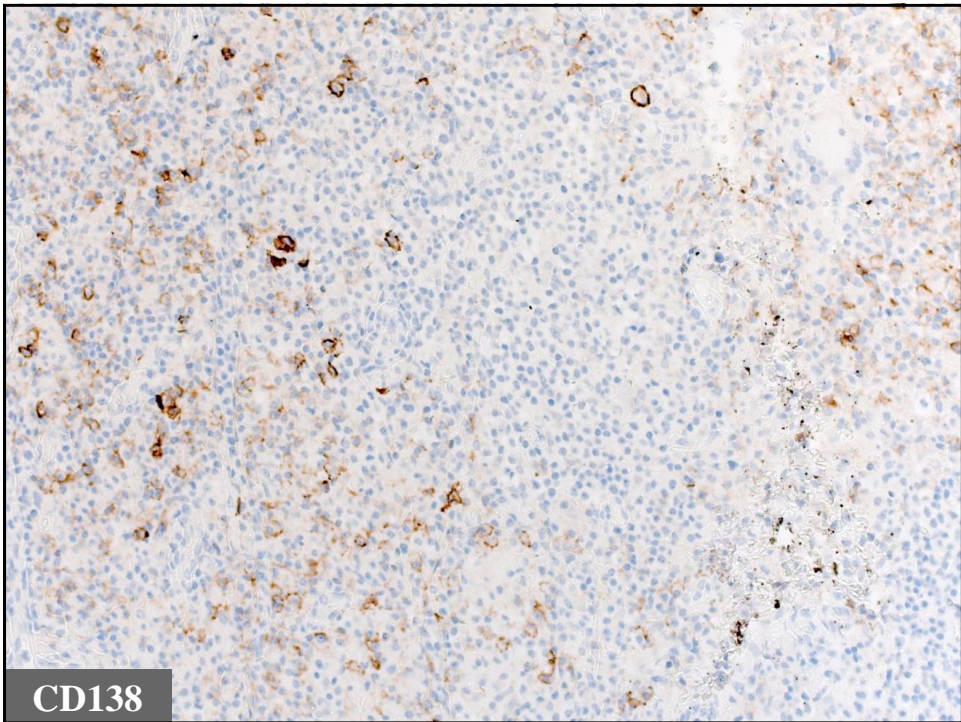
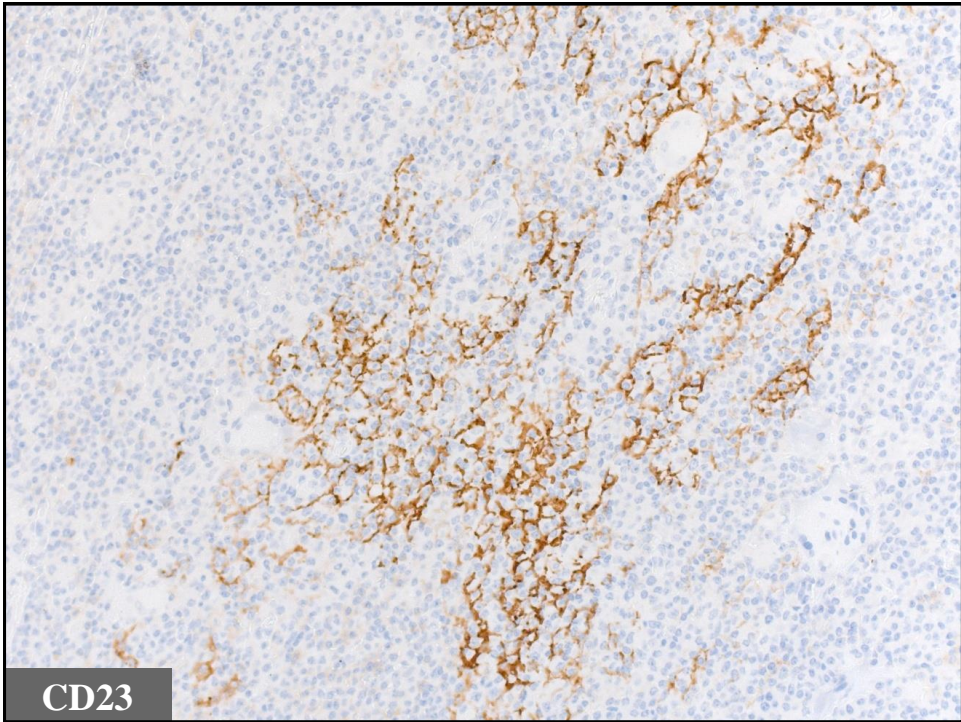
- Моноцитоидные клетки могут быть при LPL, но центроцитоидных клеток нет
- иногда – фолликулярный компонент в LPL, возможна колонизация фолликулов
- При MALT – лимфоэпителиальные повреждения и моноцитоидные/центроцитоидные клетки
- Селезеночная MZL: поражение костного мозга, ассоциирована с IgM-парапротеином, часто – плазмочлеточная дифференцировка. Иногда ДД невозможен без селезенки
- Нодальная MZL: Генерализованная ЛАП. Вовлечение костного мозга, IgM (1/3)
 Но отсутствует поражение селезенки, экстранодальные очаги, редко - колонизация,
 Отличить нодальную MZL с плазмочлеточной дифференцировкой от LPL/WM часто невозможно, особенно когда нет вовлечения КМ и IgM-гаммапатии
 Лучше диагностировать В-НХЛ из мелких клеток неклассифицированную, с плазмочлеточной дифференцировкой.

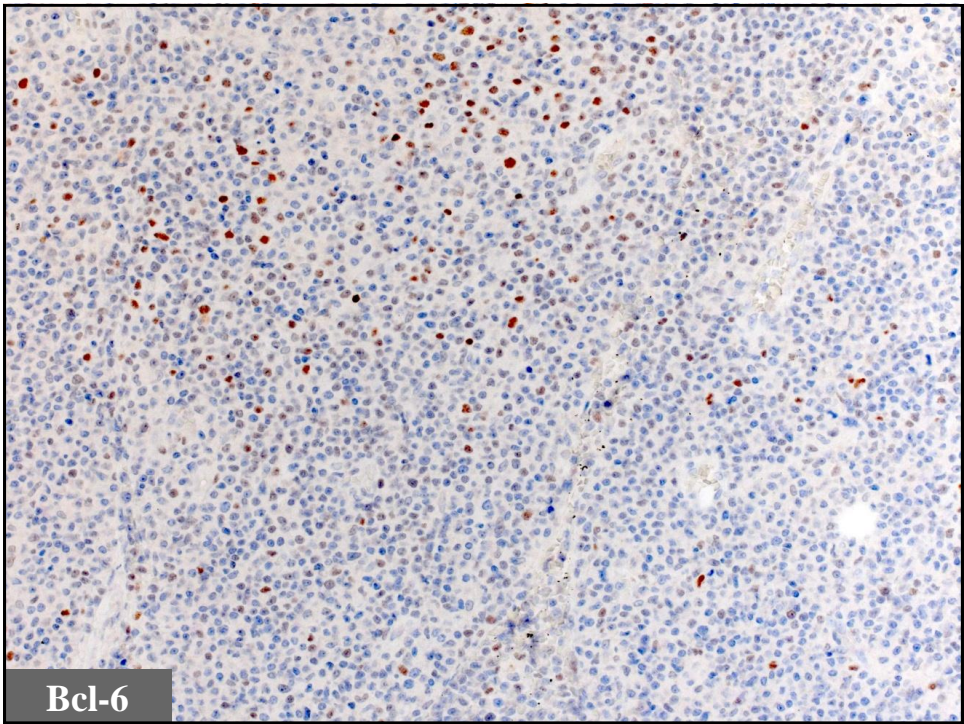
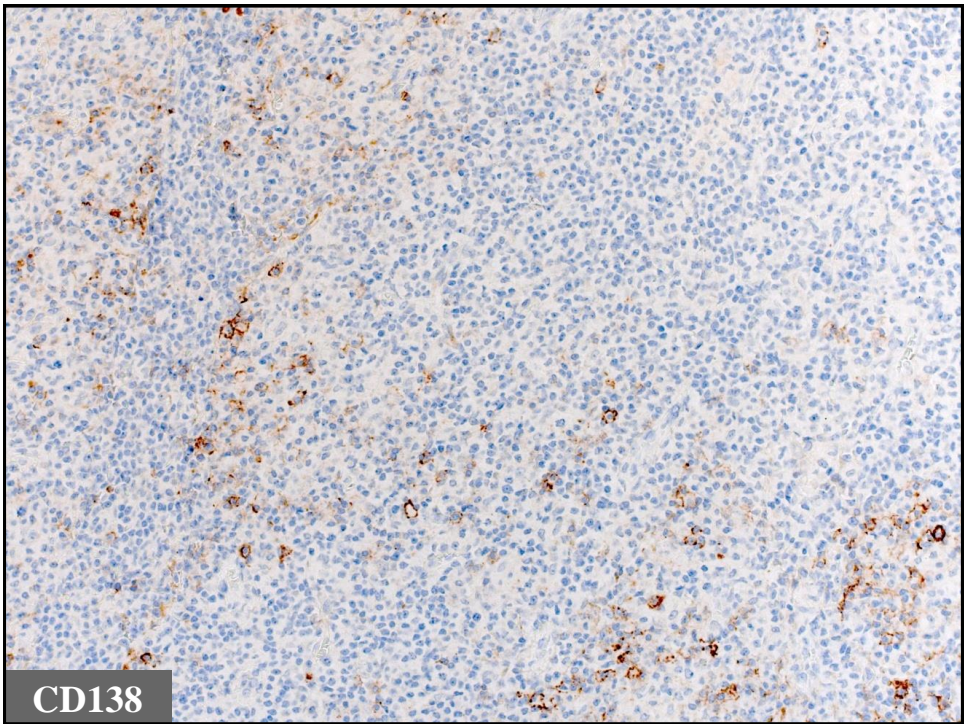


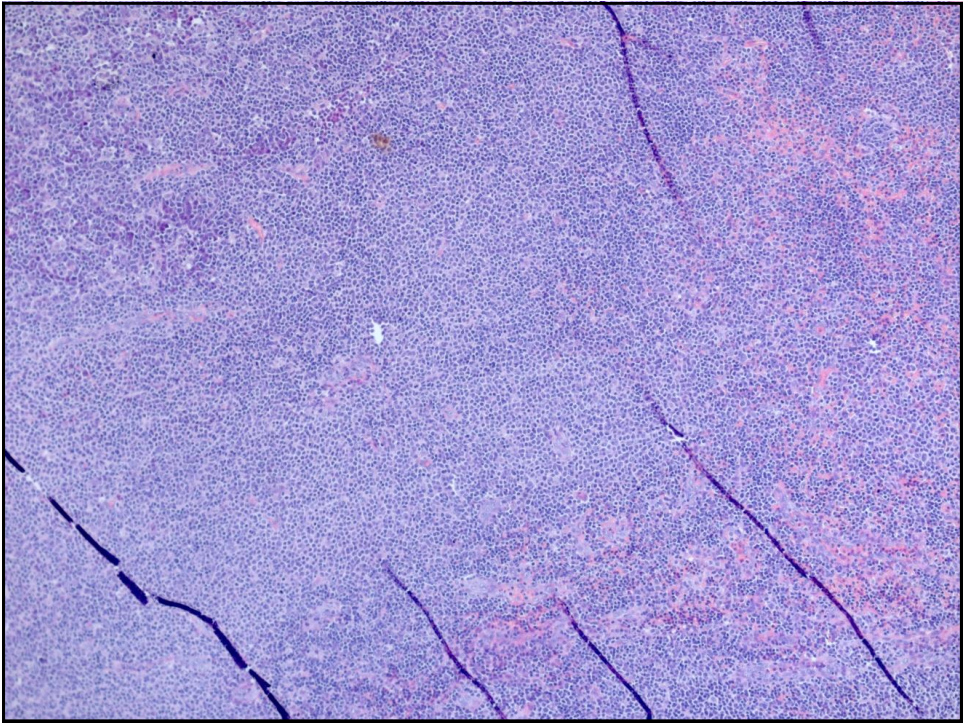


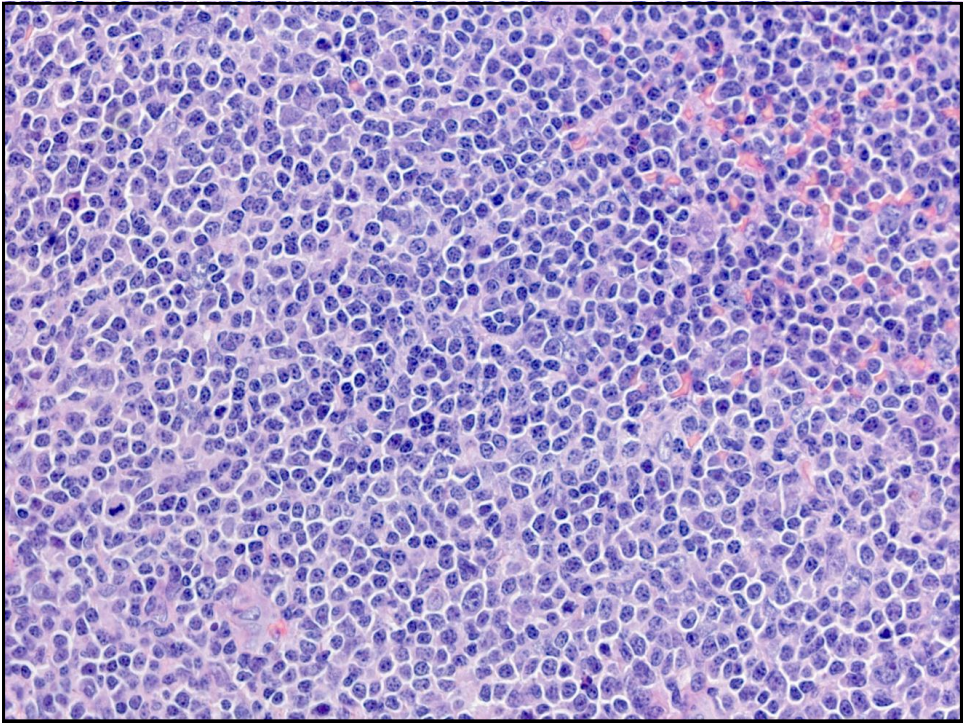
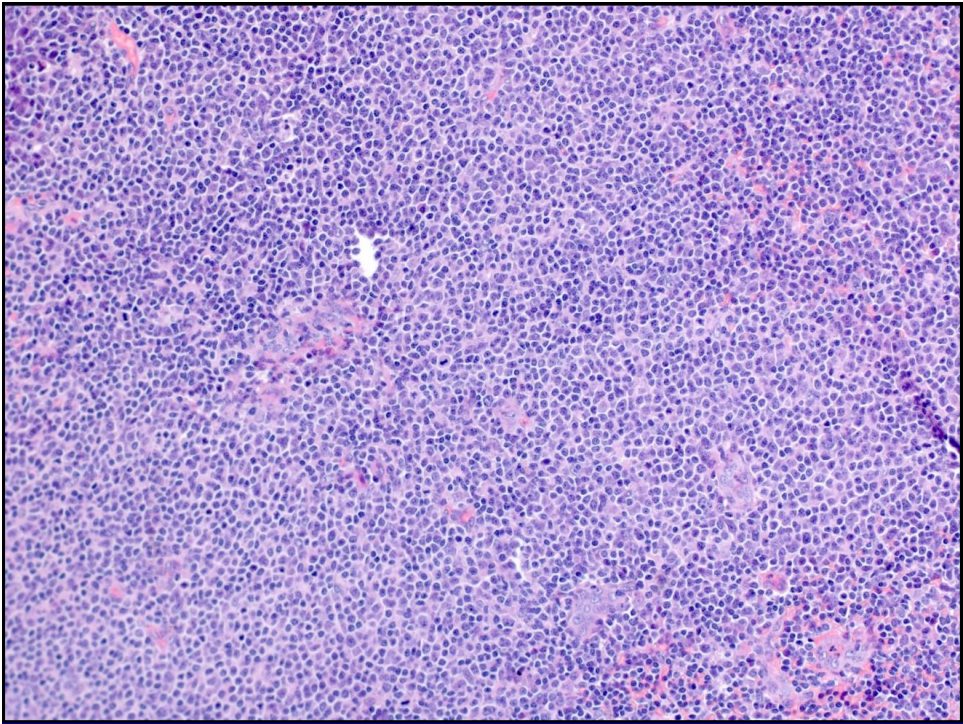




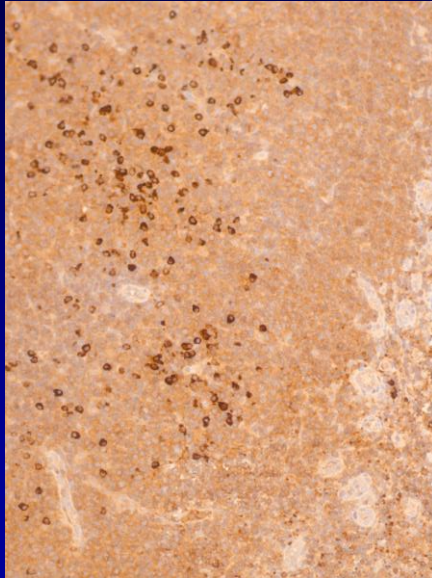




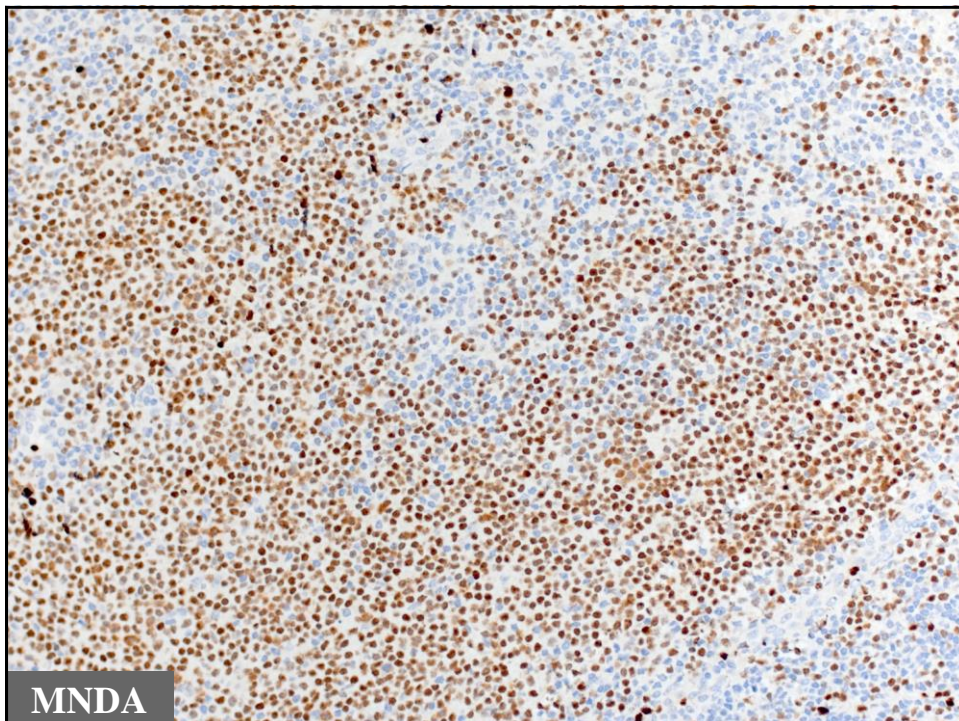
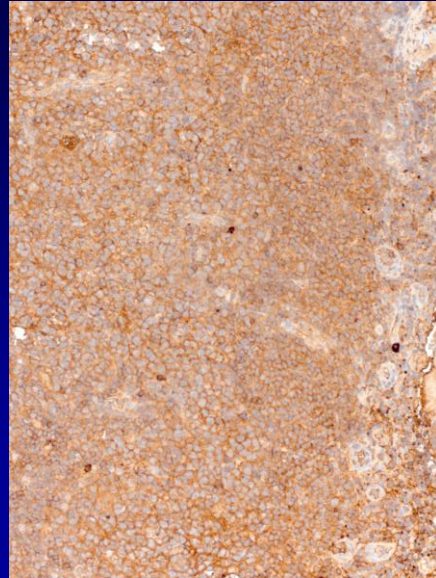




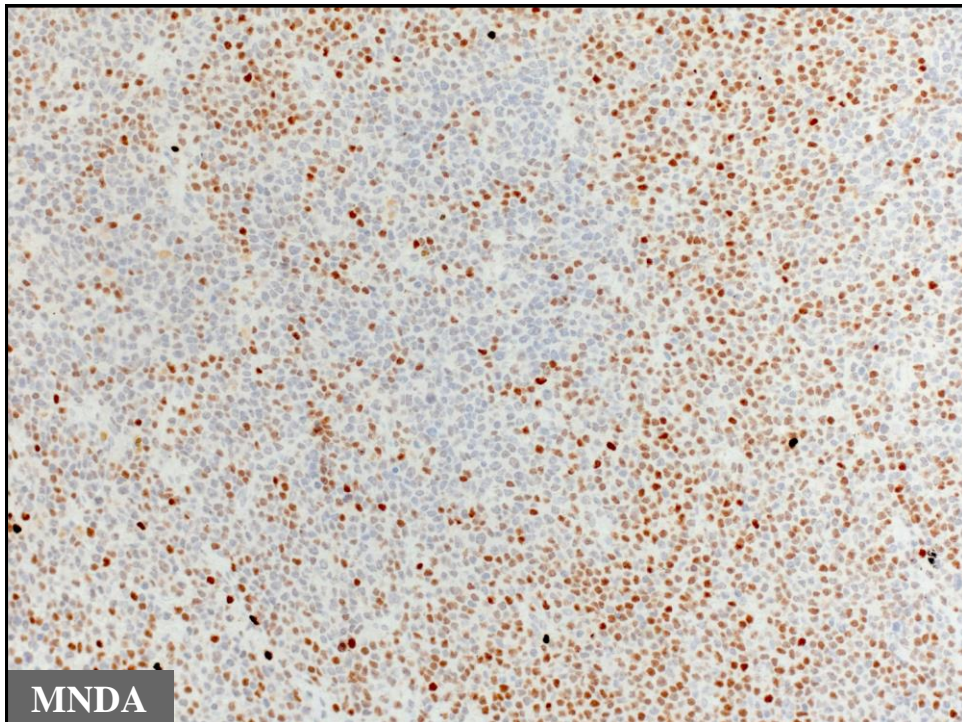
kappa



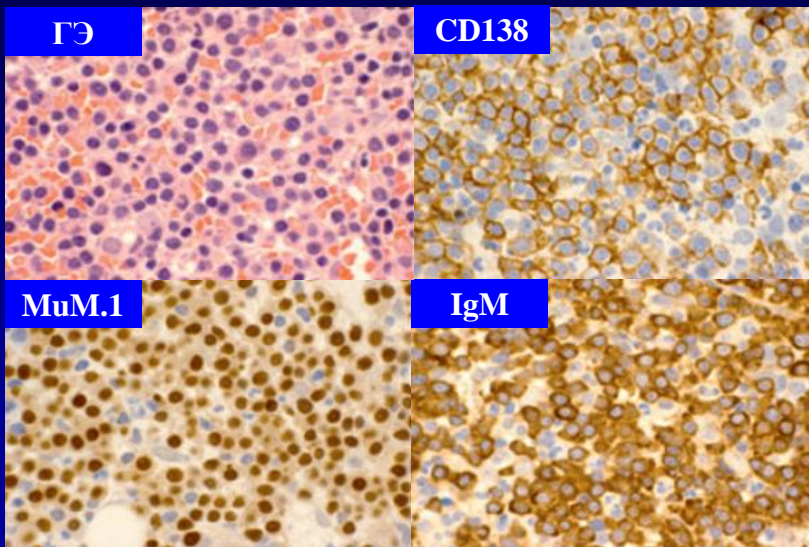
lambda

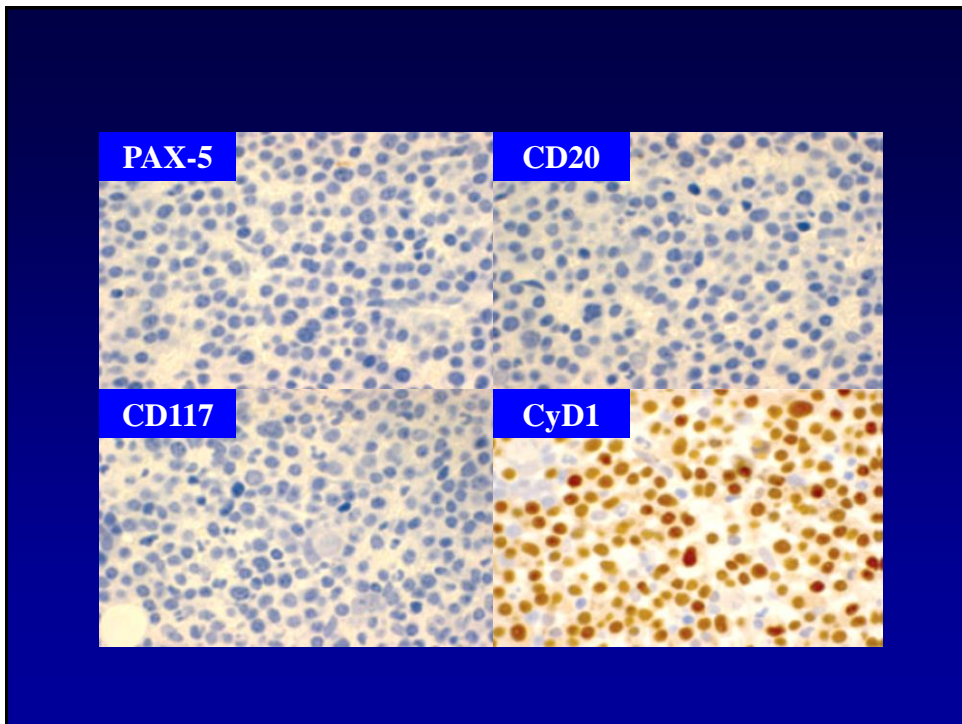


MND A



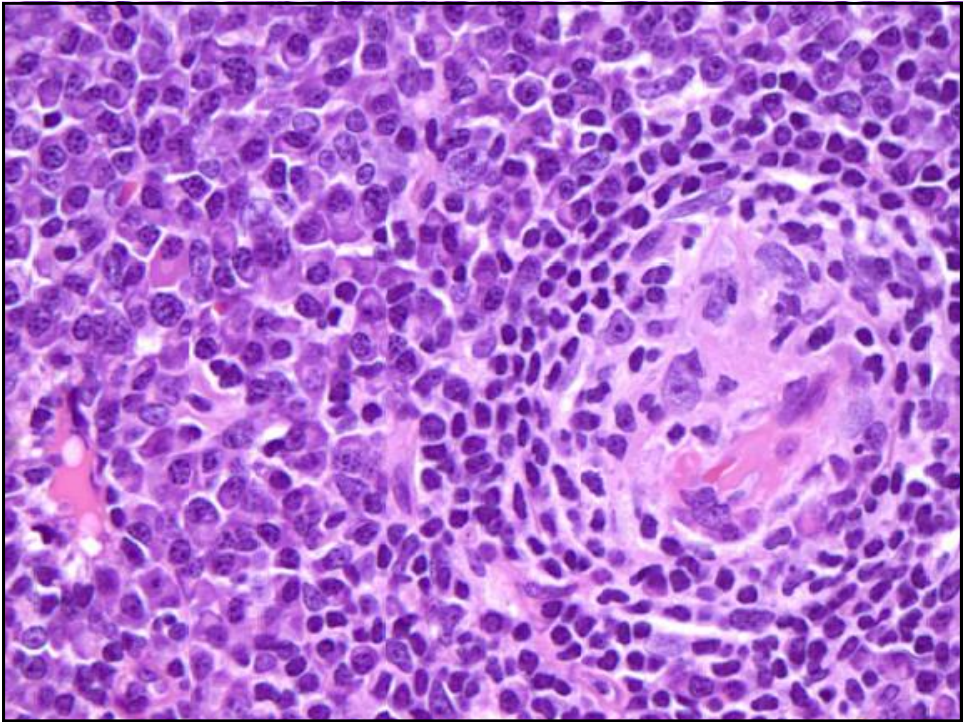
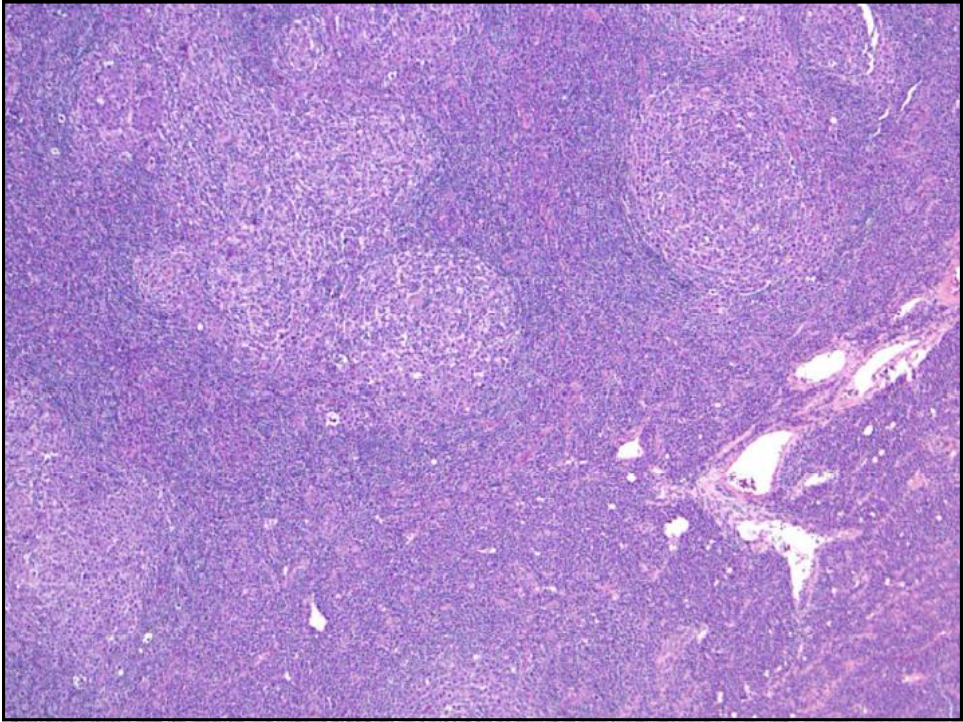
IgM миелома с LP морфологией

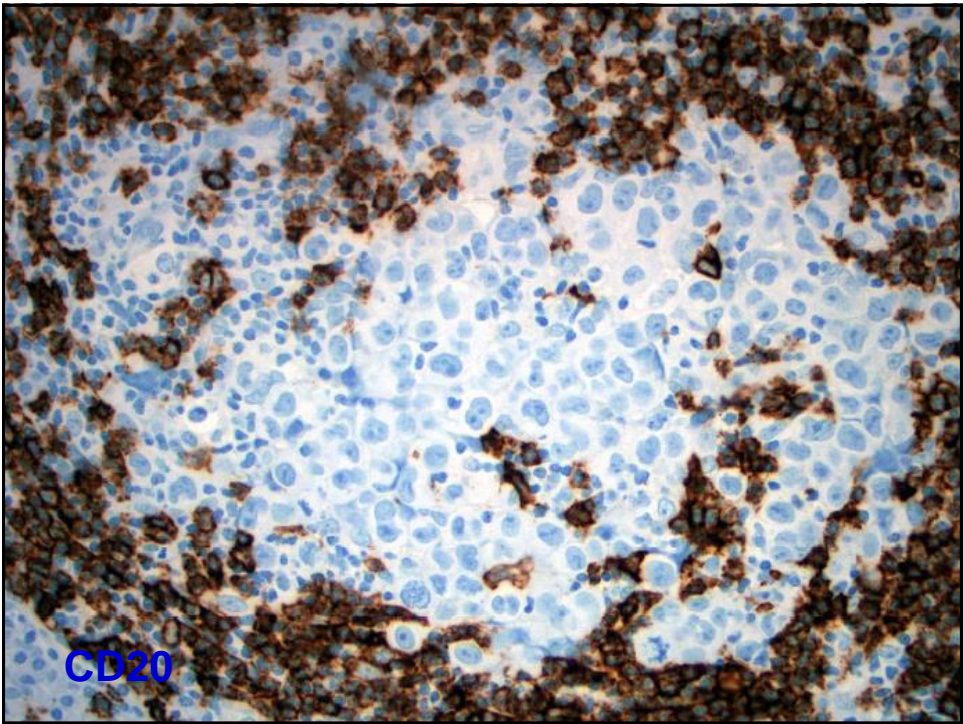
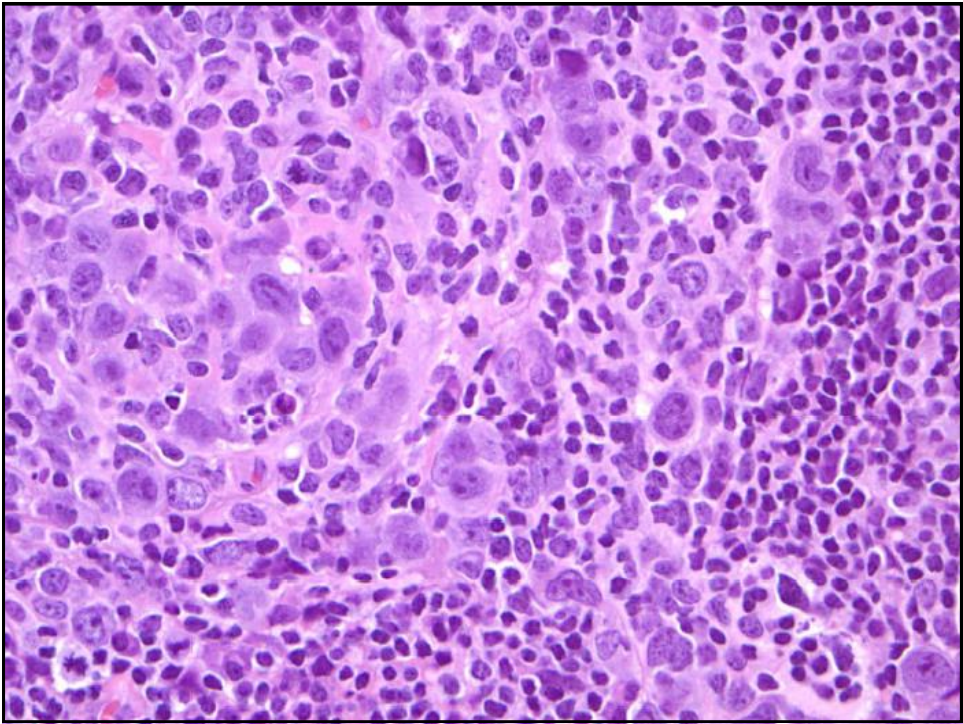


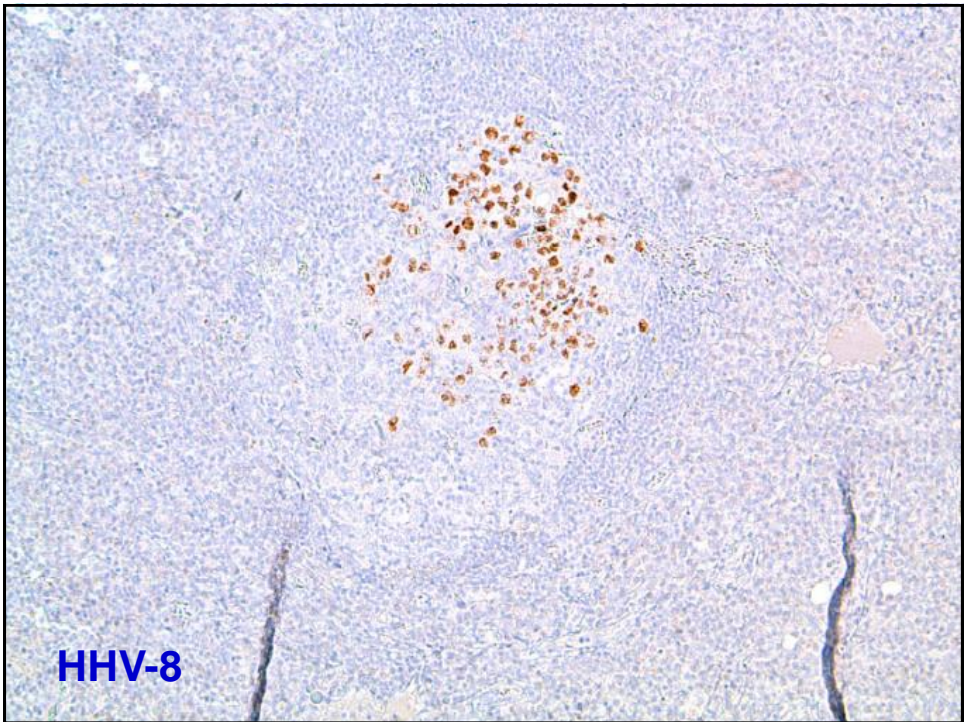
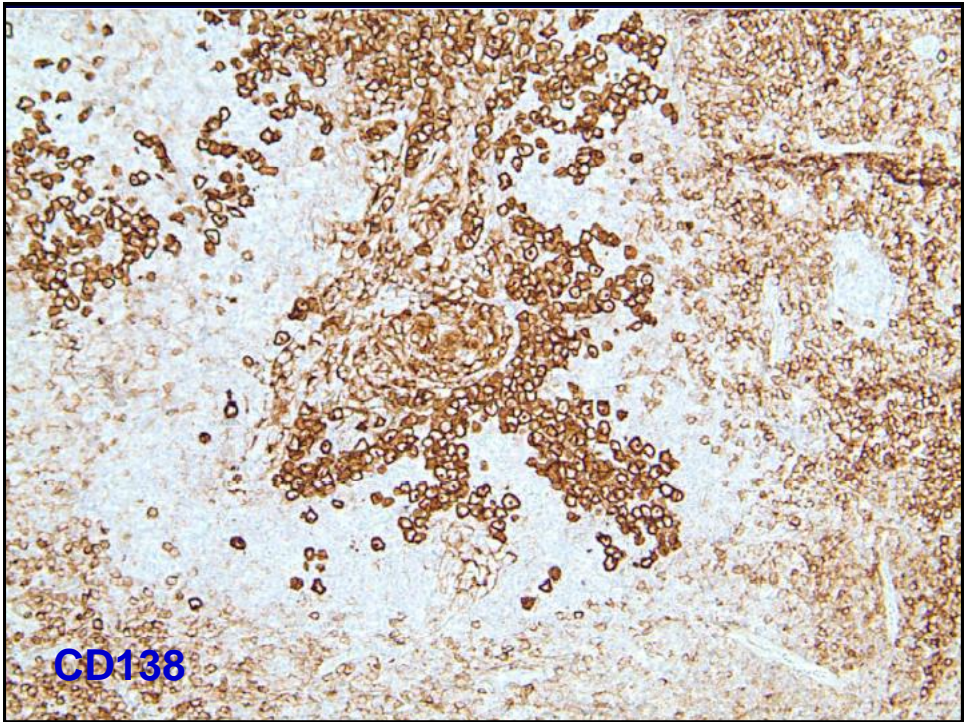


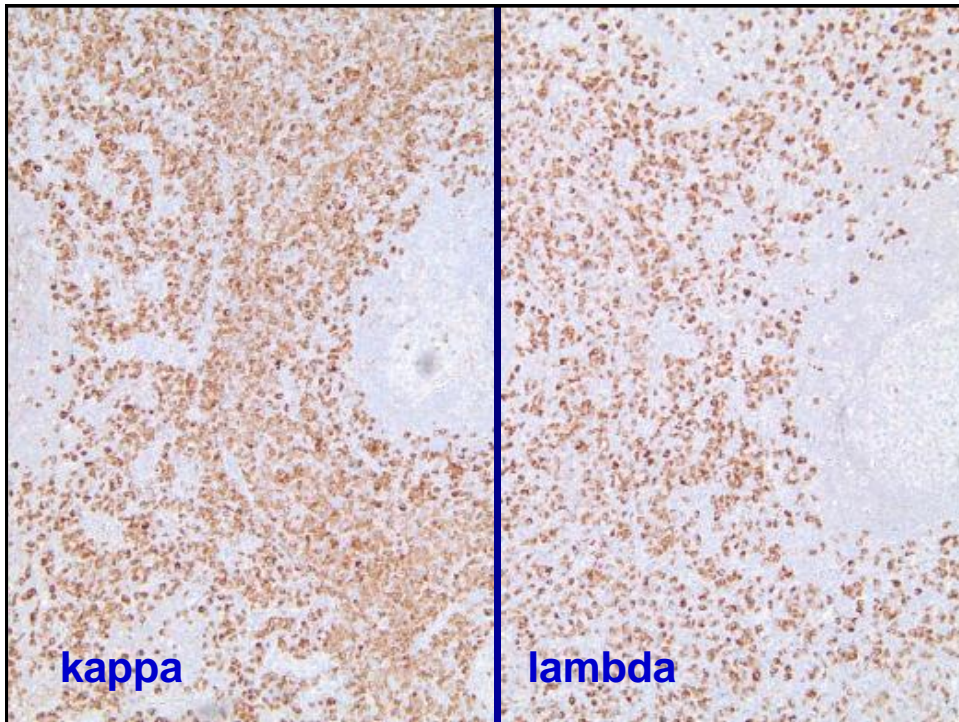
Гермино(фолликуло)тропное
лимфопролиферативное заболевание,
ассоциированное с HHV-8 и (или?) EBV

- М, 75
- Увеличение узлов шеи и средостения
- HIV-негативен









Гермино(фолликуло)тропное лимфопролиферативное заболевание, ассоциированное с HHV-8 и EBV (WHO: ≈ Castleman-ассоциированная плазмобластная лимфома)

Brief report

KSHV- and EBV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder

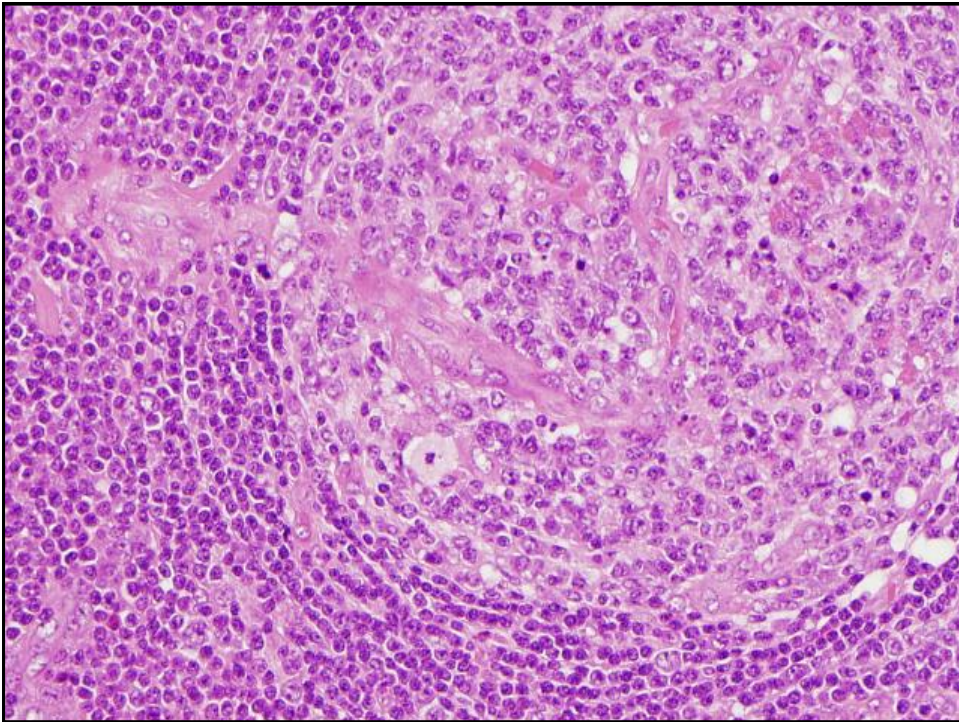
Ming-Qing Du, Tim C. Diss, Hongxiang Liu, Hongtao Ye, Rifat A. Hamoudi, José Cabeçadas, Henry Y. Dong, Nancy Lee Harris, John K. C. Chan, John W. Rees, Ahmet Dogan, and Peter G. Isaacson

Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) is known to be associated with 3 distinct lymphoproliferative disorders: primary effusion lymphoma (PEL), multicentric Castleman disease (MCD), and MCD-associated plasmablastic lymphoma. We report 3 cases of a previously undescribed KSHV-associated lymphoproliferative disorder. The disease presented as localized lymphadenopathy and showed a favorable response to chemotherapy or radiotherapy. Histologically, the lymphoproliferation is characterized by plasmablasts that preferentially in-

volved germinal centers of the lymphoid follicles, forming confluent aggregates. They were negative for CD20, CD27, CD79a, CD138, BCL6, and CD10 but showed monotypic κ or λ light chain. Clusters of CD10⁺CD20⁺ residual follicle center cells were identified in some of the follicles. The plasmablasts were positive for both KSHV and EBV, and most of them also expressed viral interleukin-6 (vIL-6). Unexpectedly, molecular analysis of whole tissue sections or microdissected KSHV-positive aggregates demonstrated a polyclonal or oligoclonal pattern of im-

munoglobulin (Ig) gene rearrangement. The plasmablasts showed somatic mutation and intraclonal variation in the rearranged Ig genes, and one case expressed switched Ig heavy chain (IgA), suggesting that they originated from germinal center B cells. We propose calling this distinctive entity "KSHV-associated germinotropic lymphoproliferative disorder." (Blood. 2002;100:3415-3418)

© 2002 by The American Society of Hematology

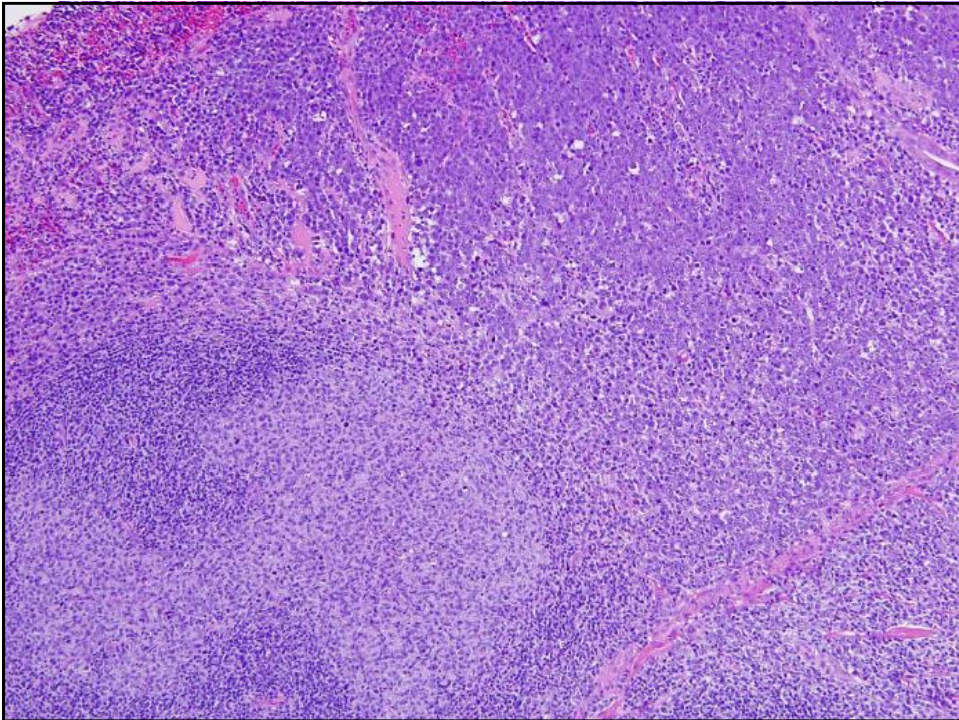


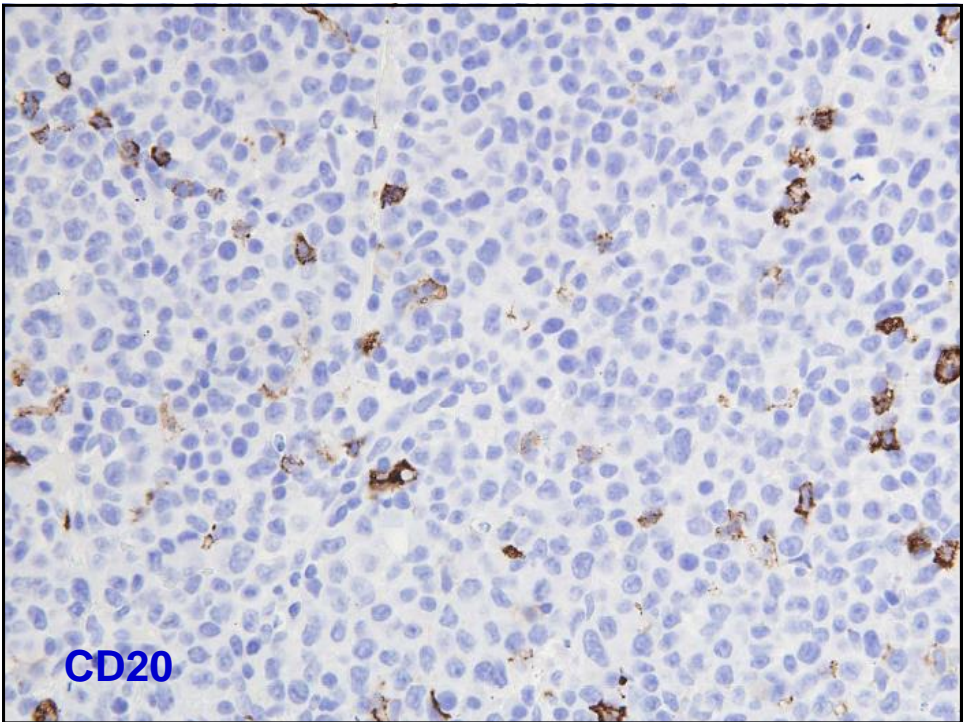
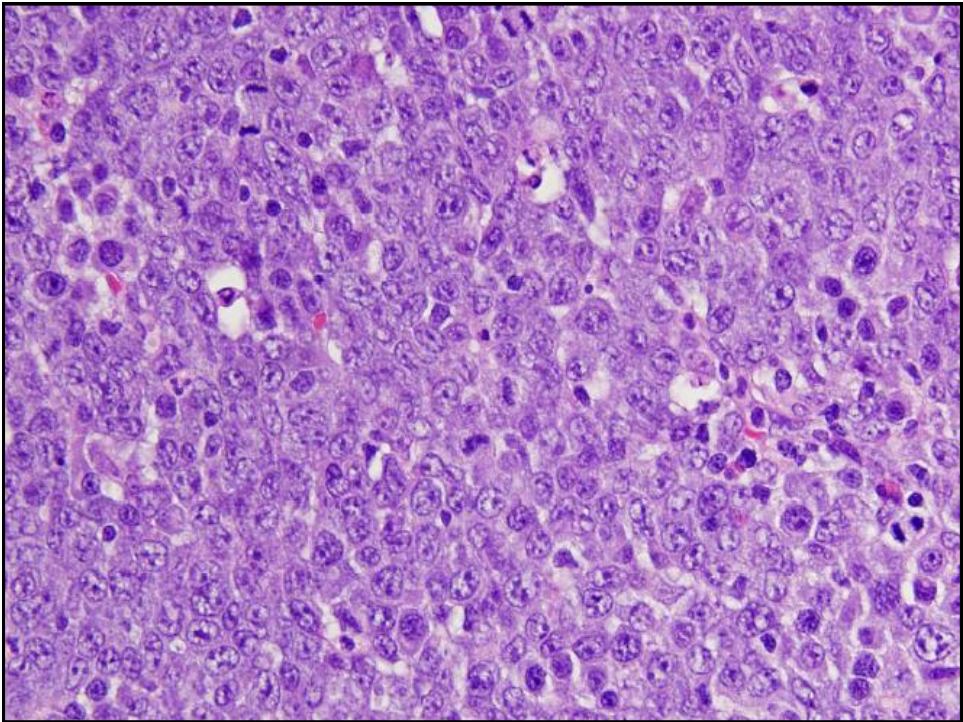
WHO, 2017

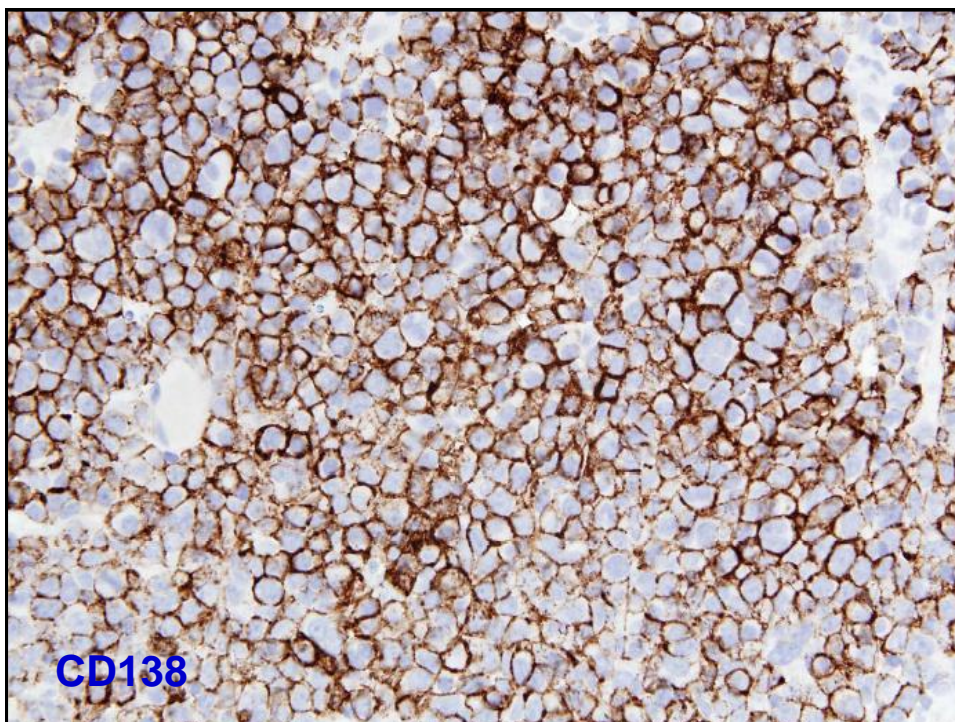
- HHV-8+ DLBCL NOS
- HHV+ герминотропное лимфопролиферативное заболевание

FL

- М, 70
- Кишечная непроходимость
- Фолликулярный и диффузный компонент





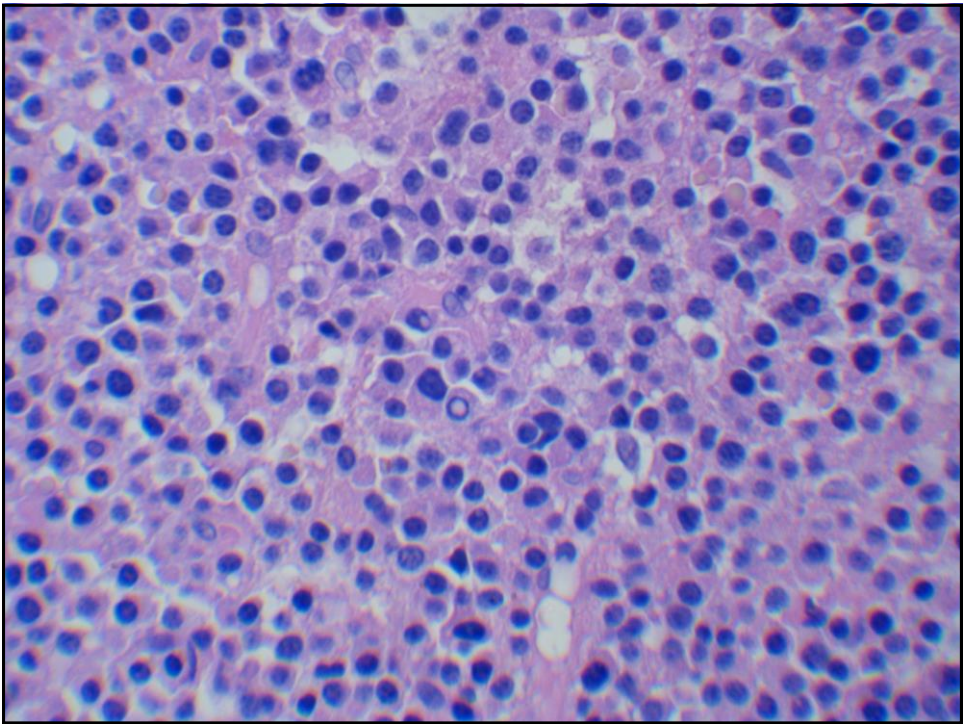
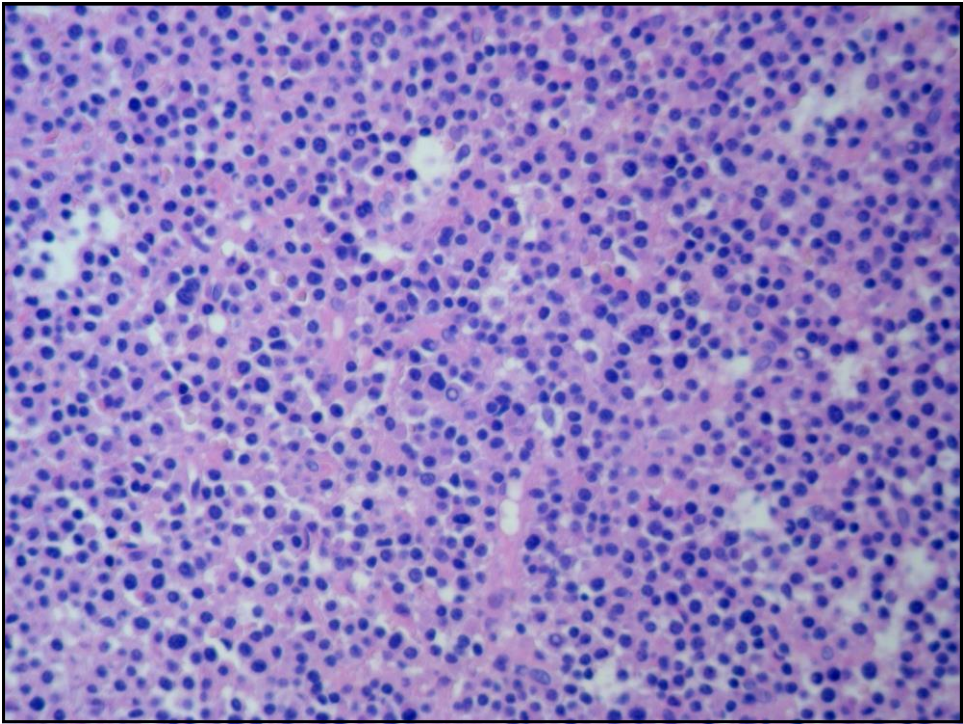


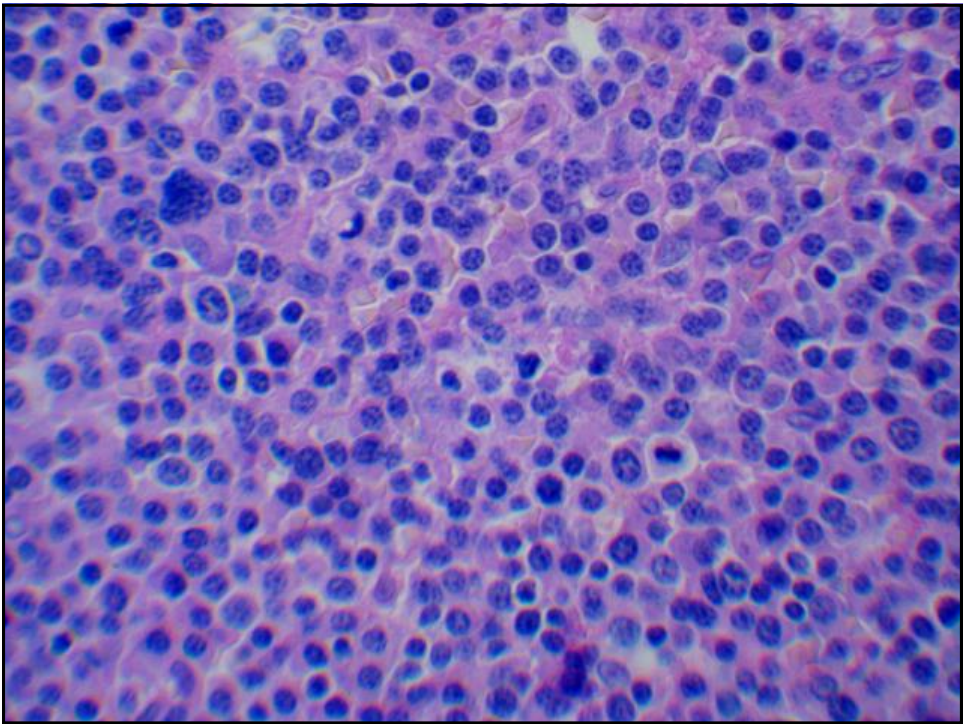
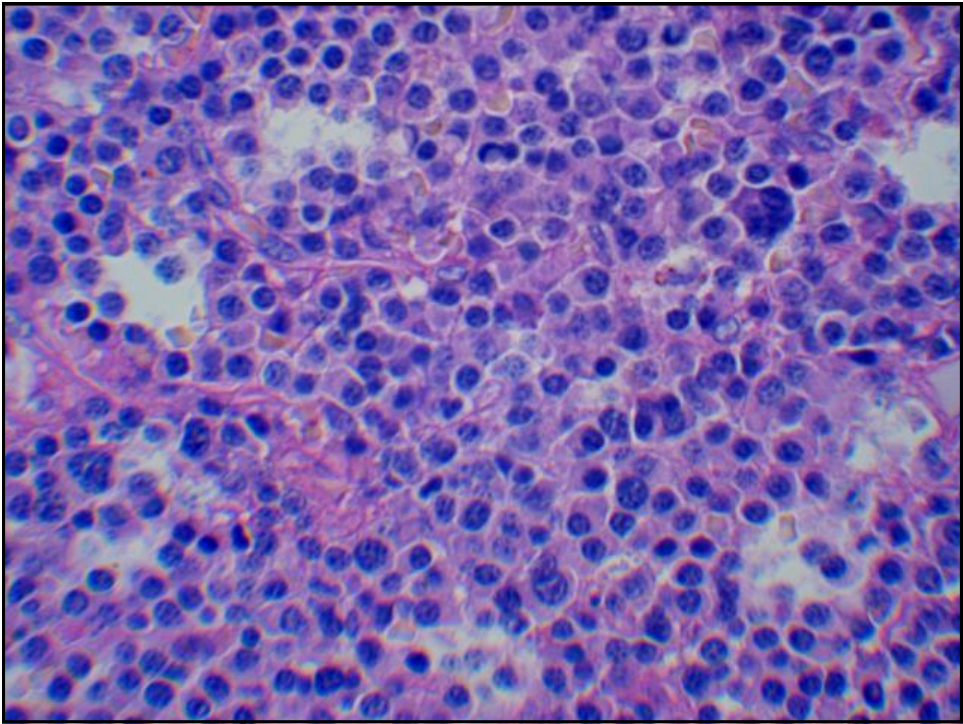
- Фолликулярная лимфома с поражением кишки
- Плазмочитарная дифференцировка
- Очаги диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, плазмобластный тип

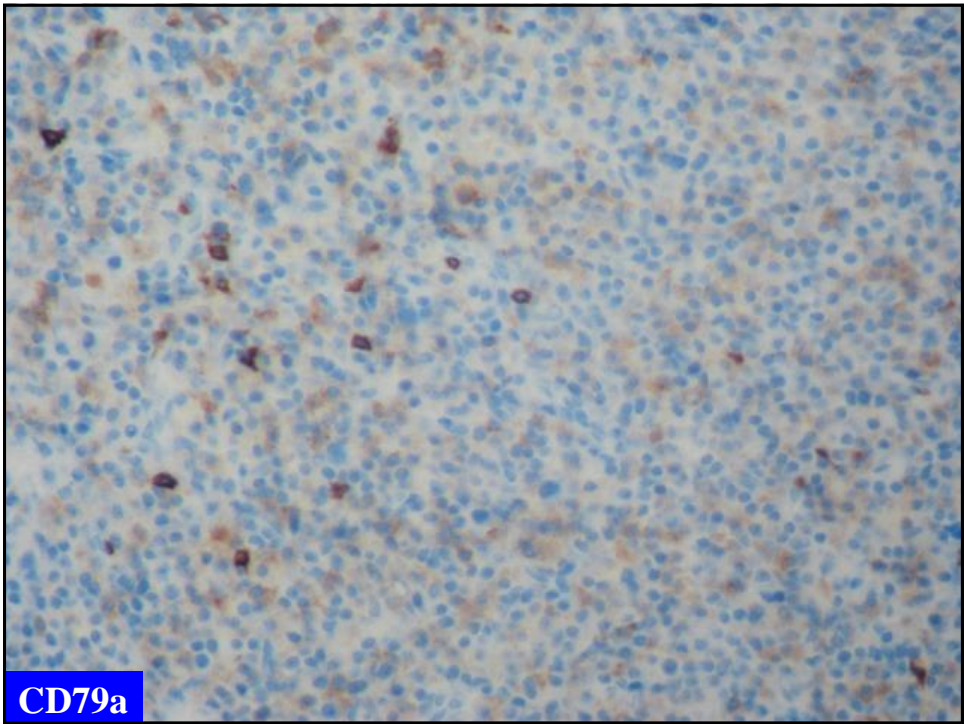
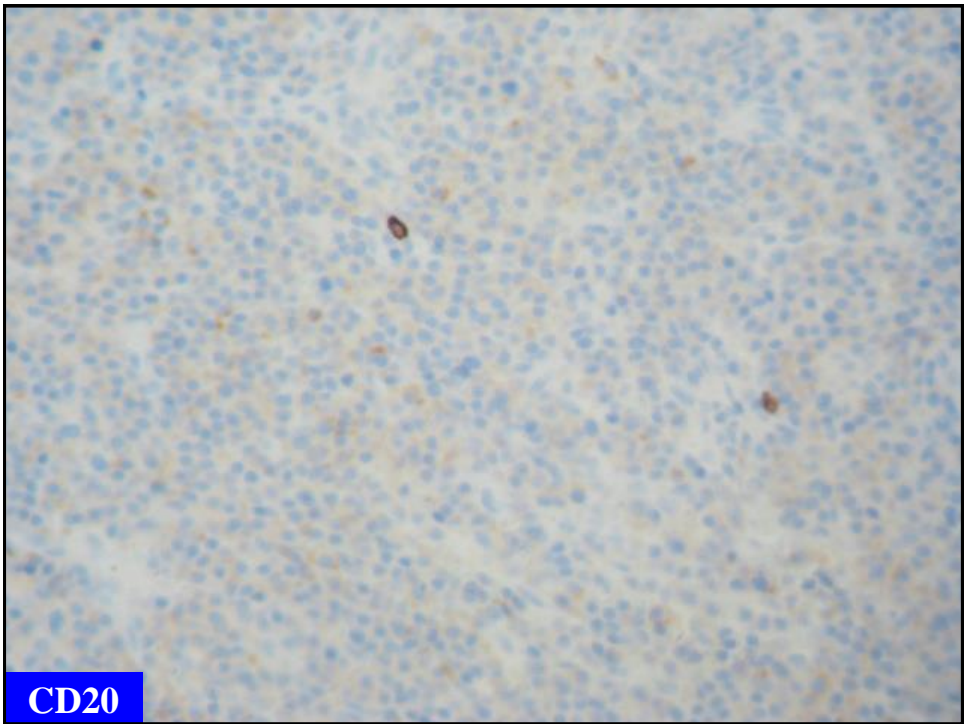
Ж, 50 лет

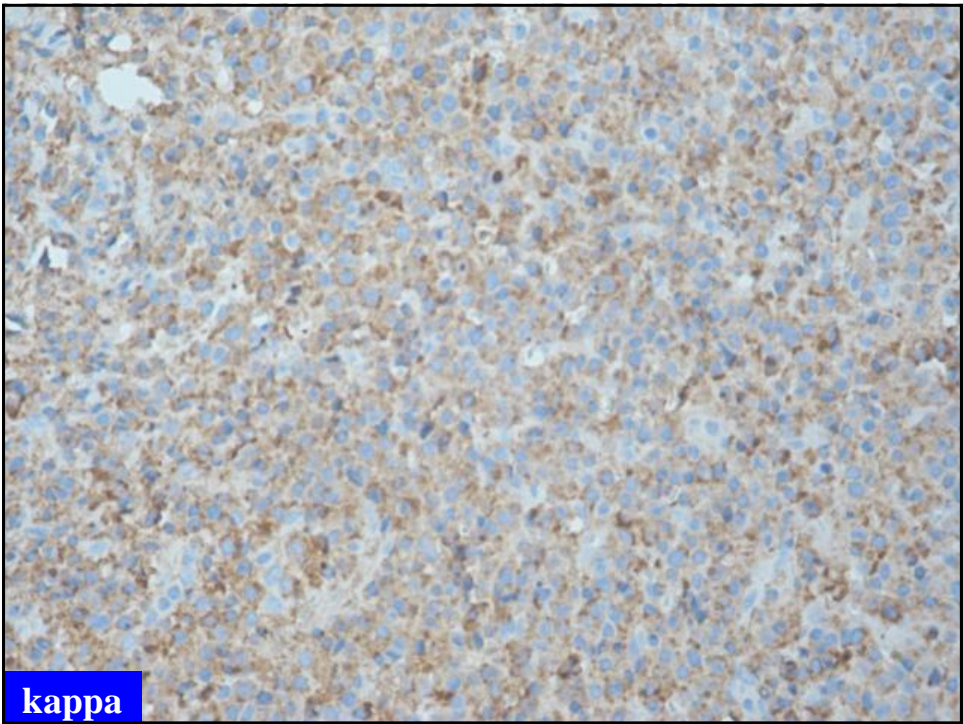
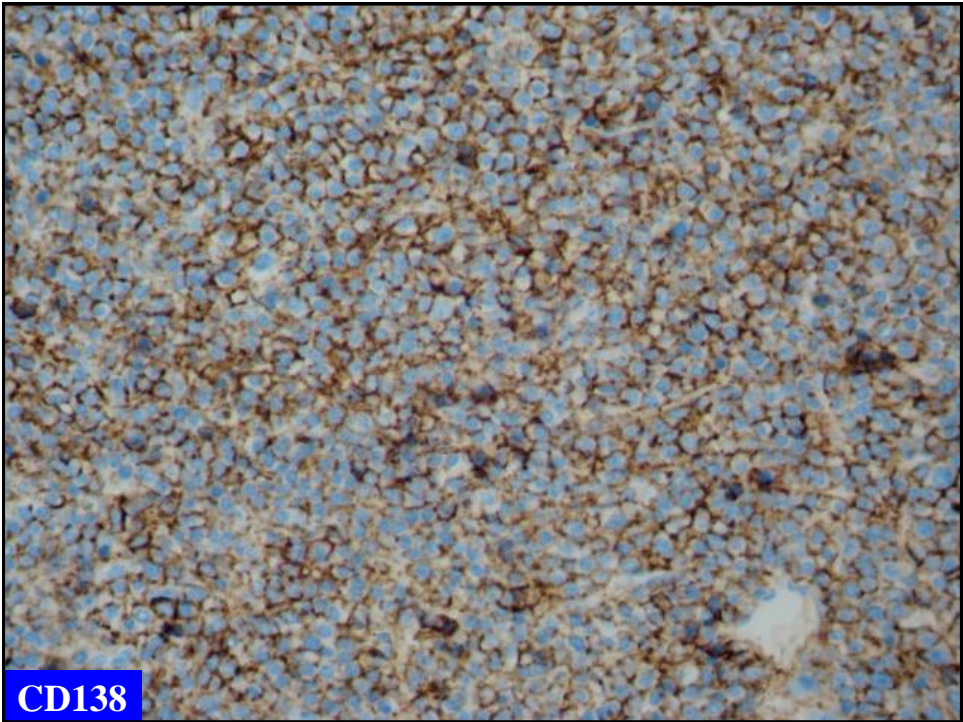
- В течение года - образование в шейно-надключичной области 6х4х3, образование парааортально 5х4х6
- β 2-МГ-4,97 мкг/мл,
- общий белок 110 г/л,
- парапротеин в β/γ -фракции 44,33 г/л
- моноклональный IgA 66,7 г/л,
- к-цепи в крови 7440.0000 мг/дл
- лимфоидная инфильтрация КМ 75%
- в периф. крови плазм.кл. 34,5%,
- Остеодеструкция - нет

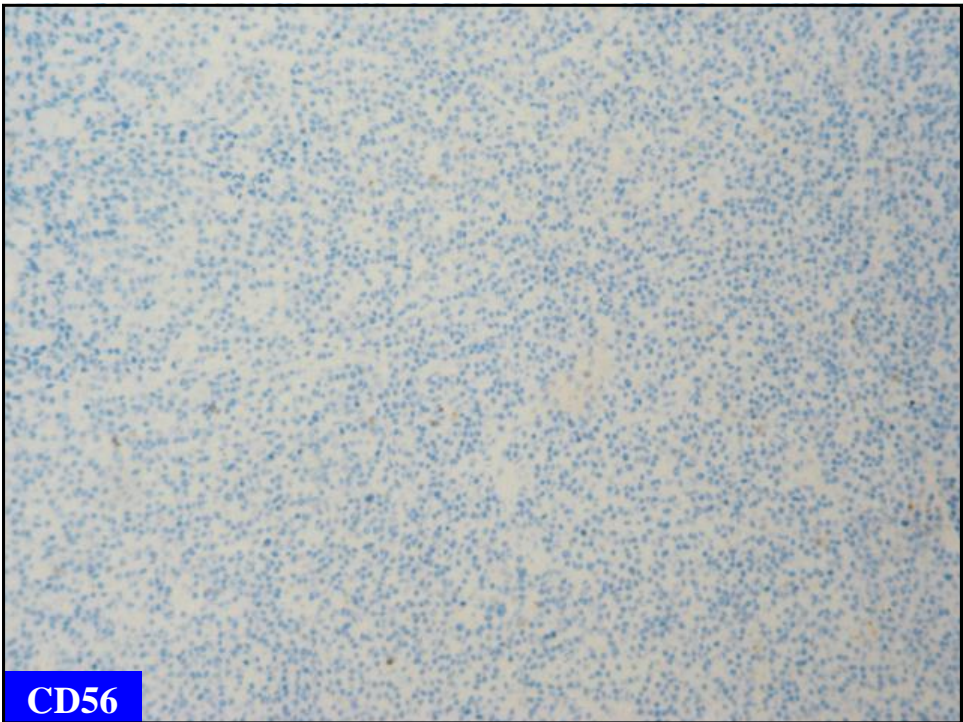
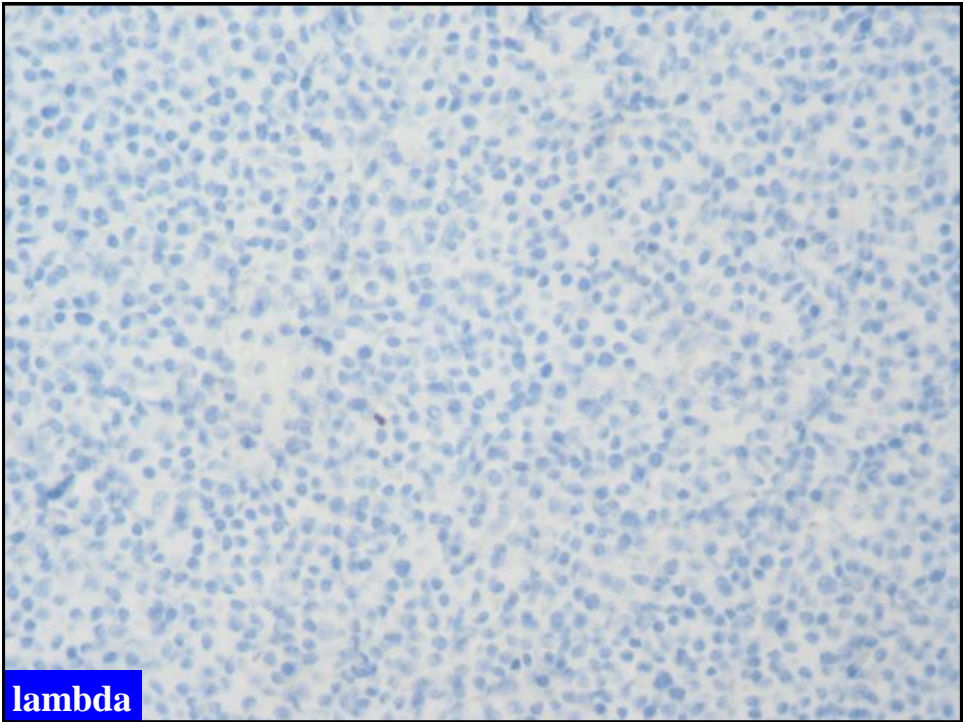
Лимфатический узел

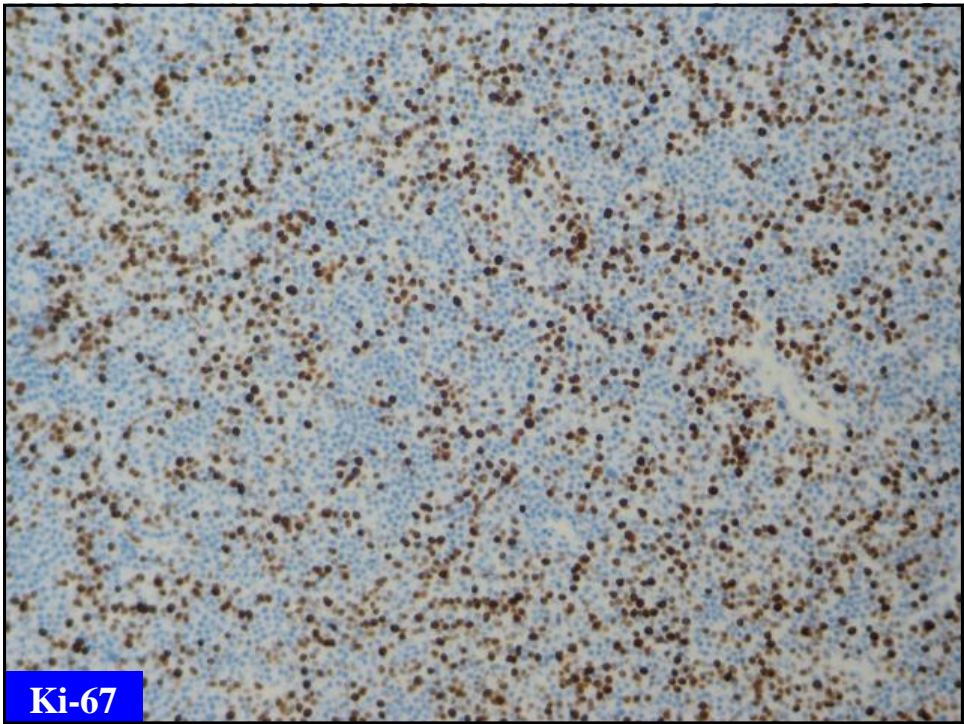
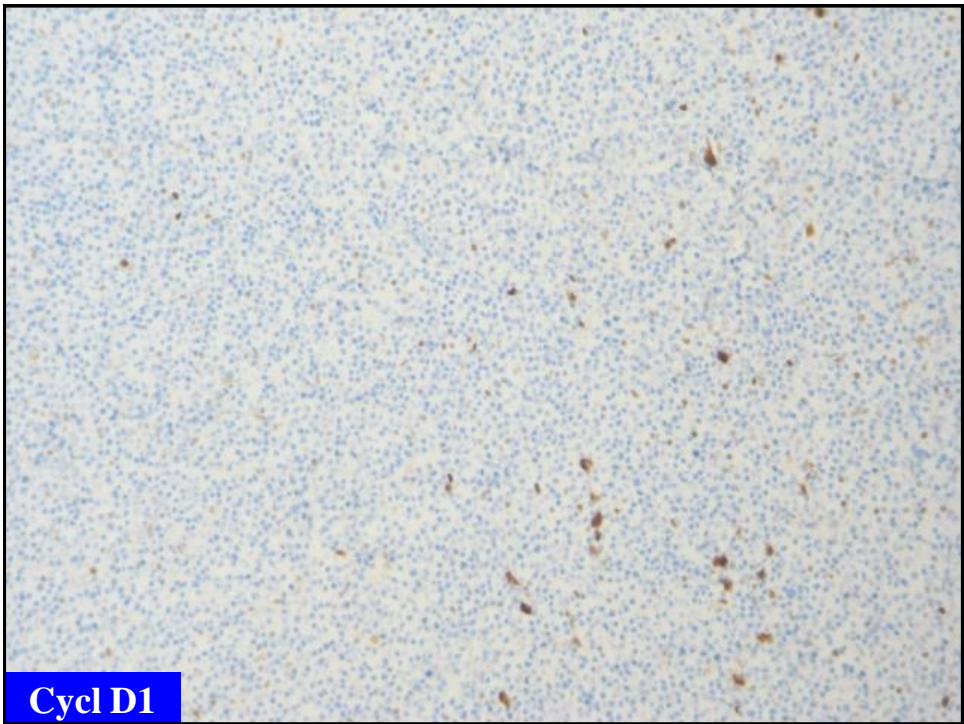




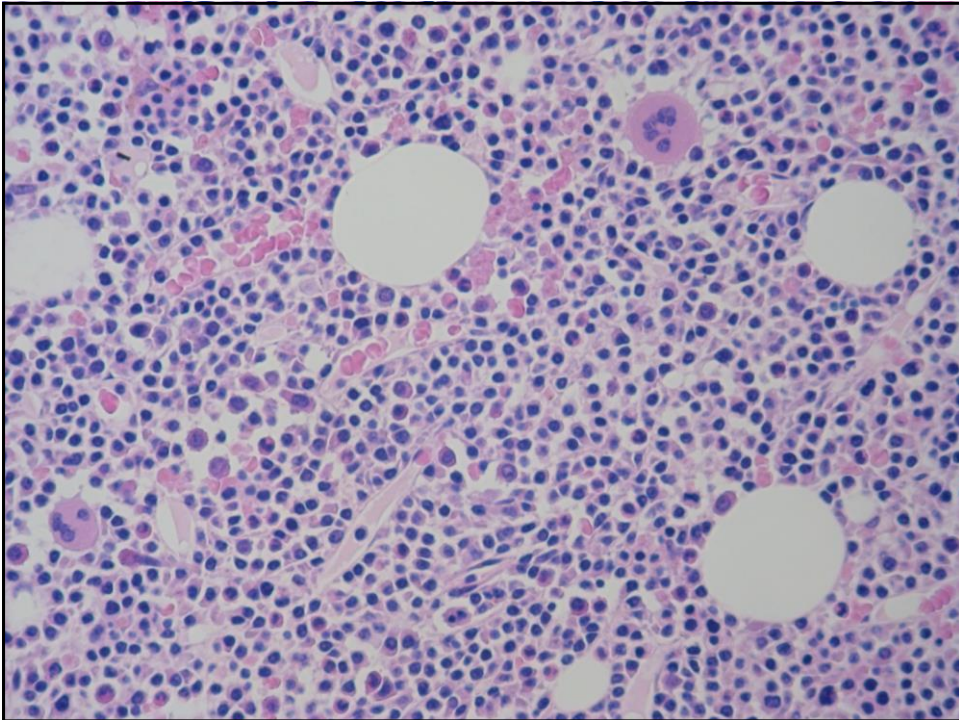


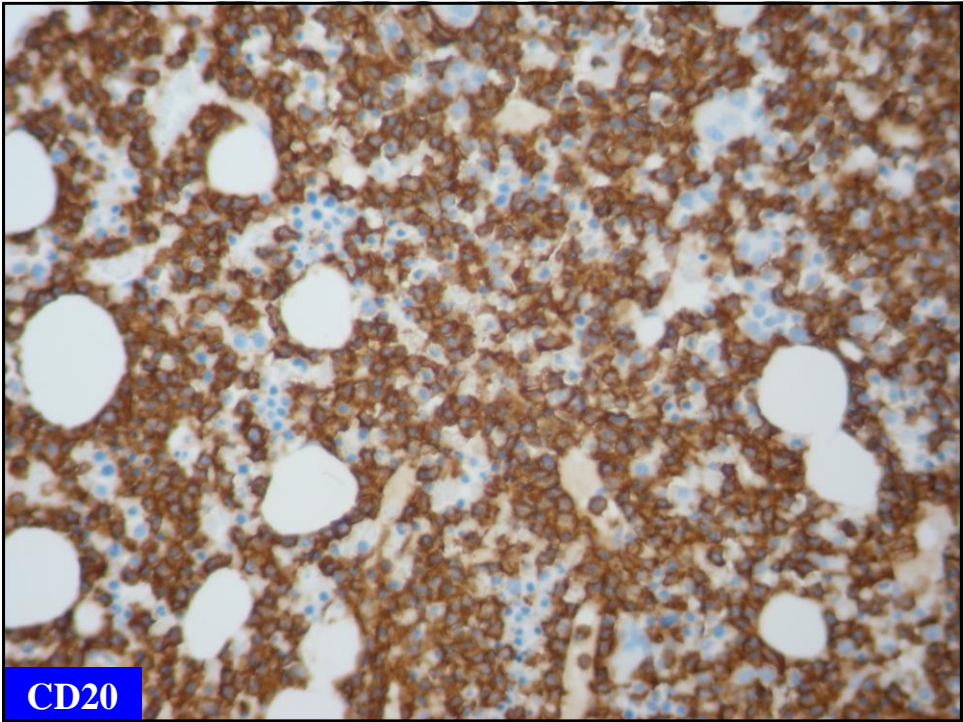
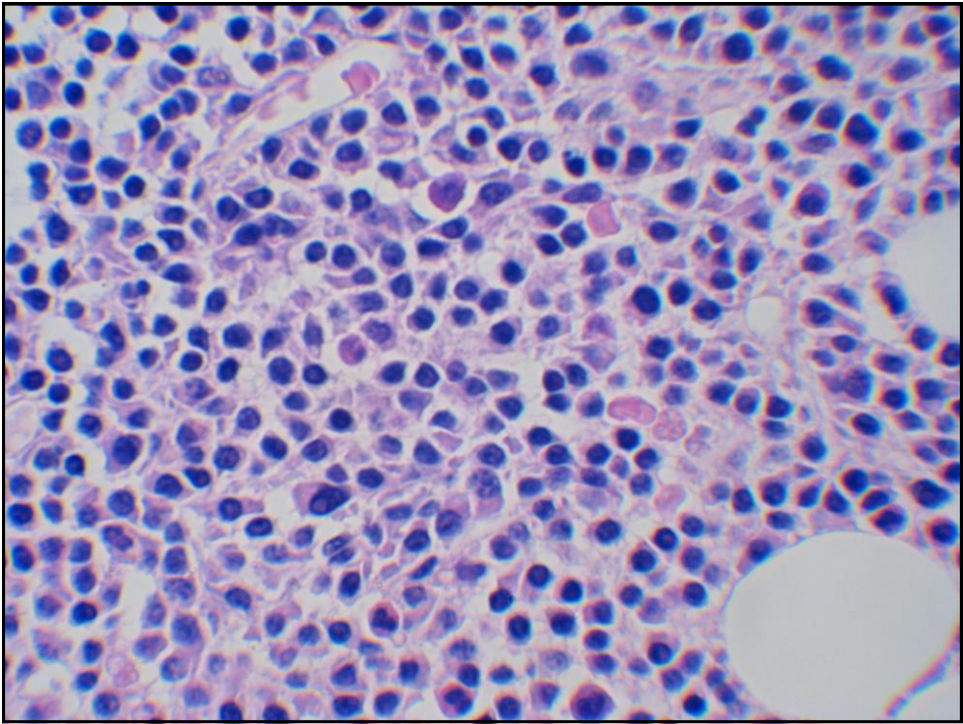


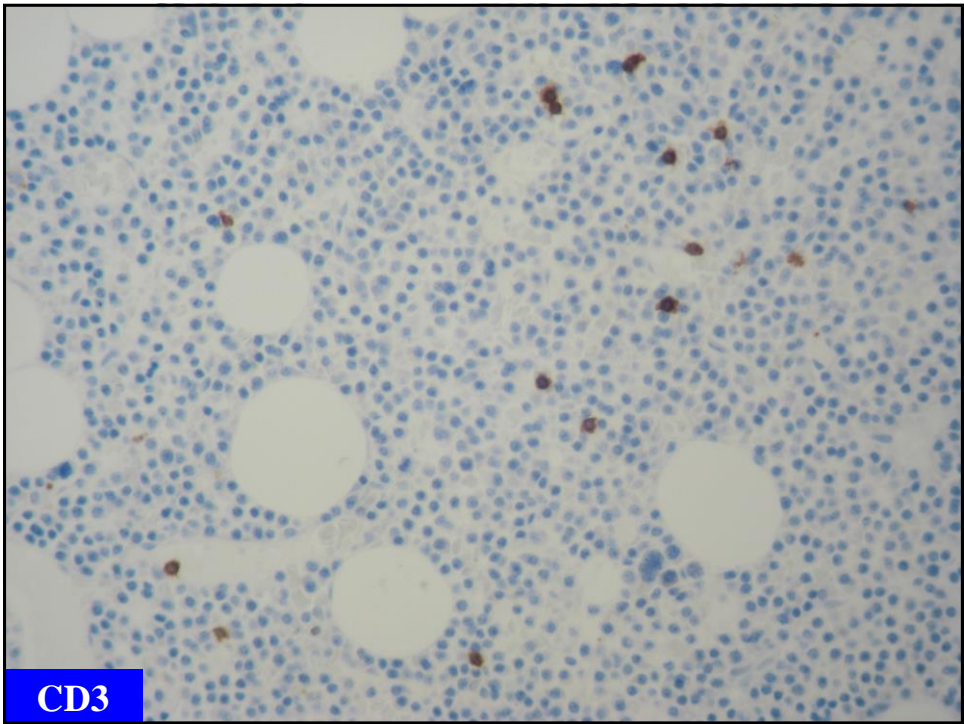
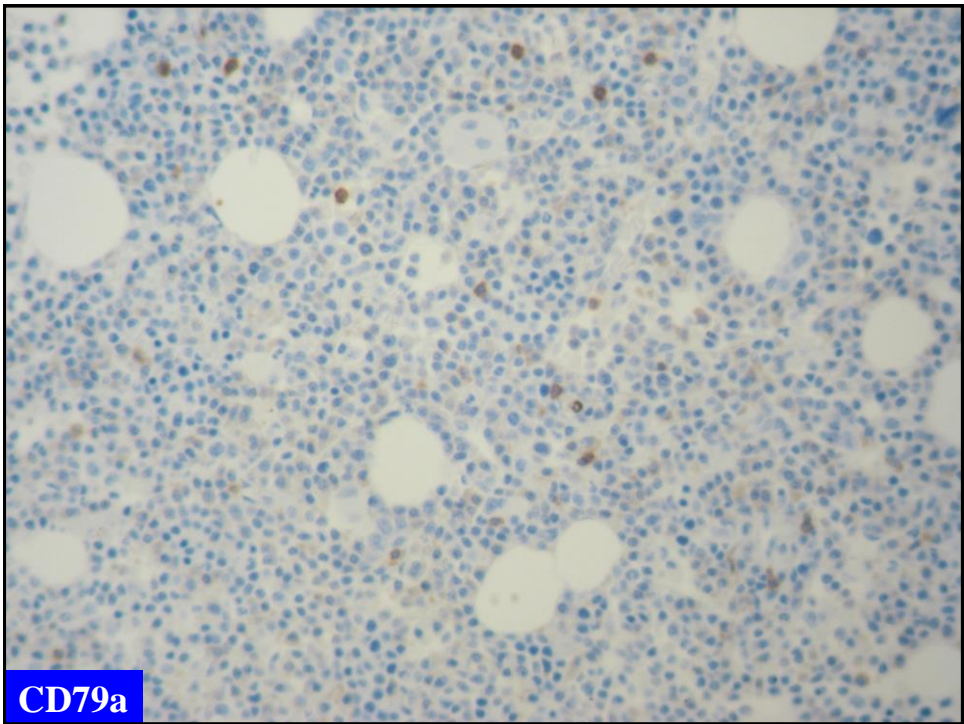


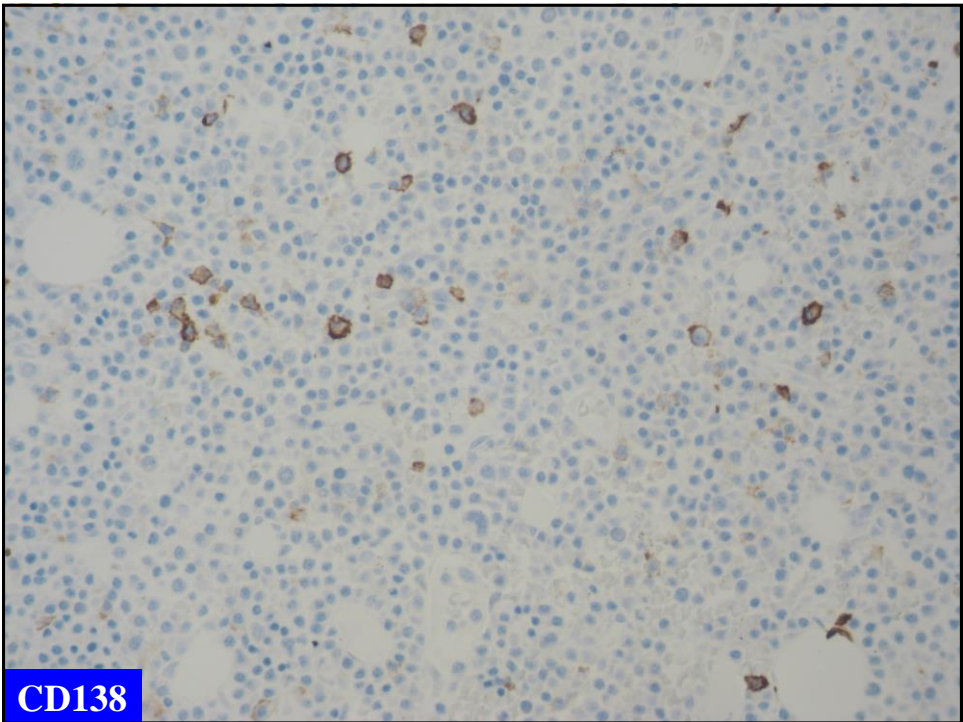
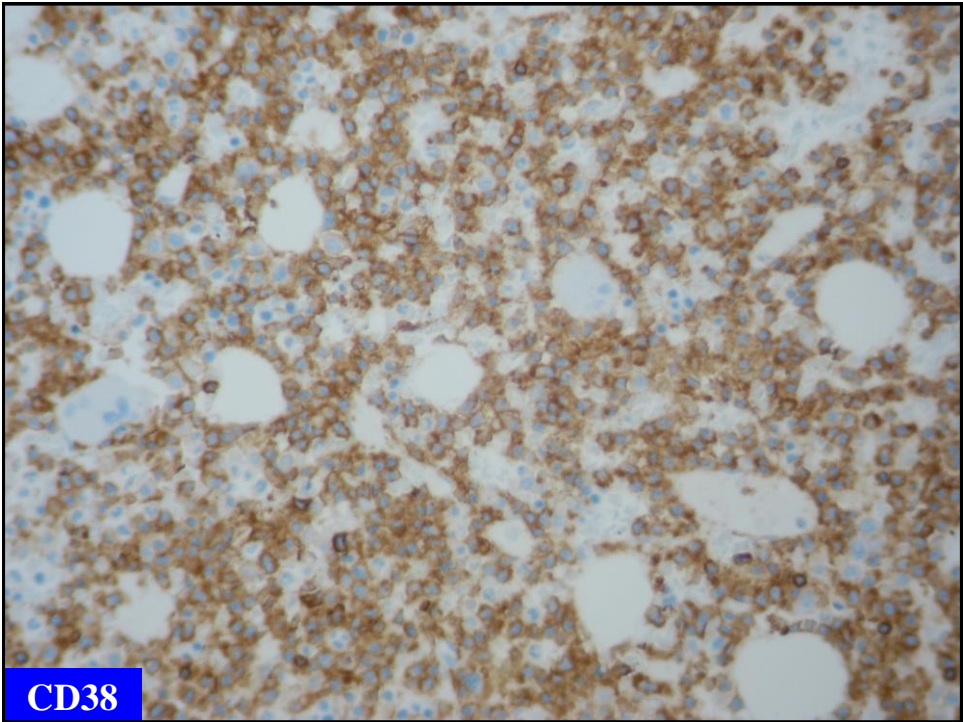


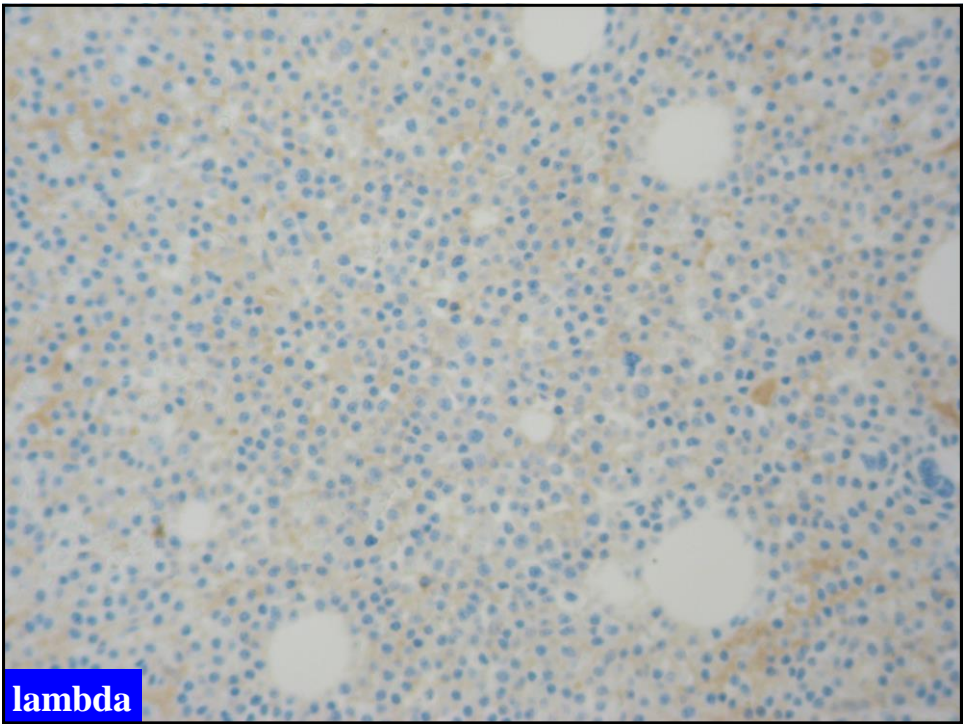
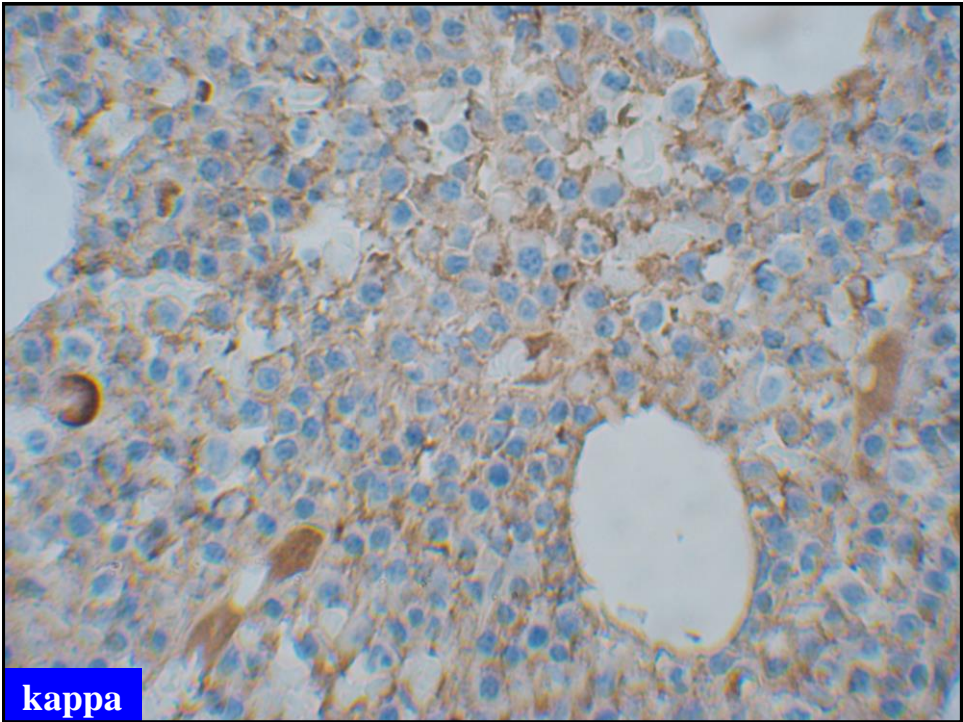
КОСТНЫЙ МОЗГ

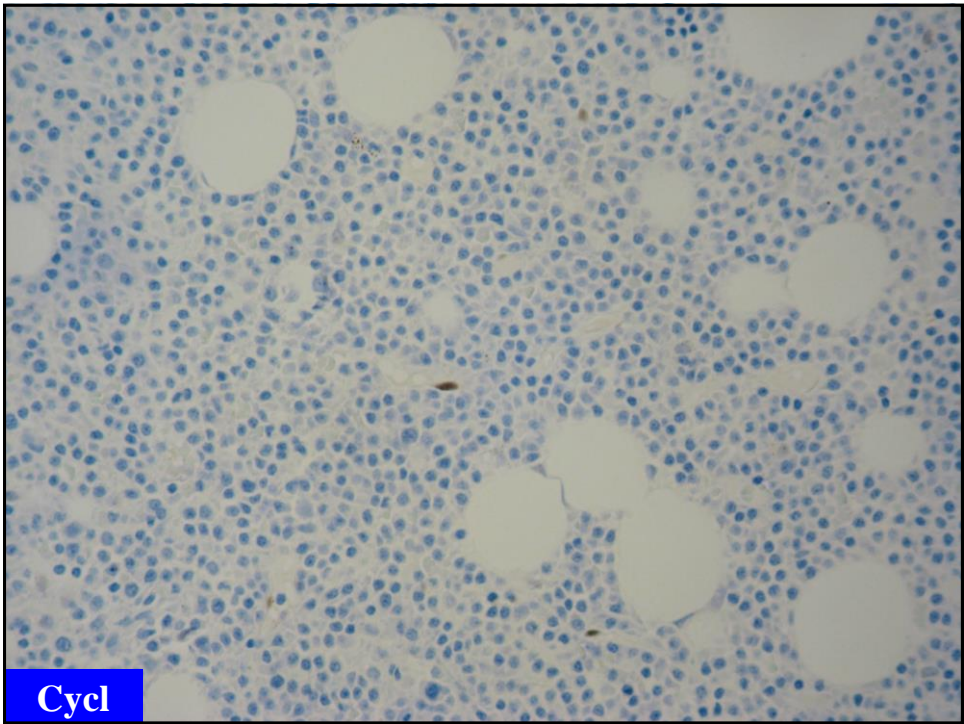
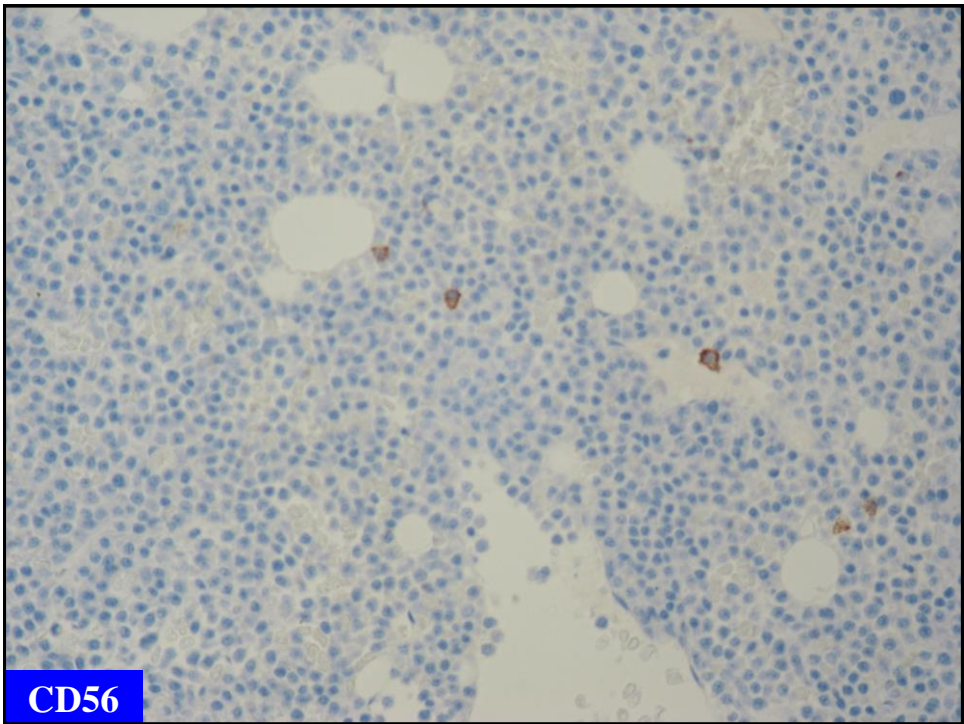


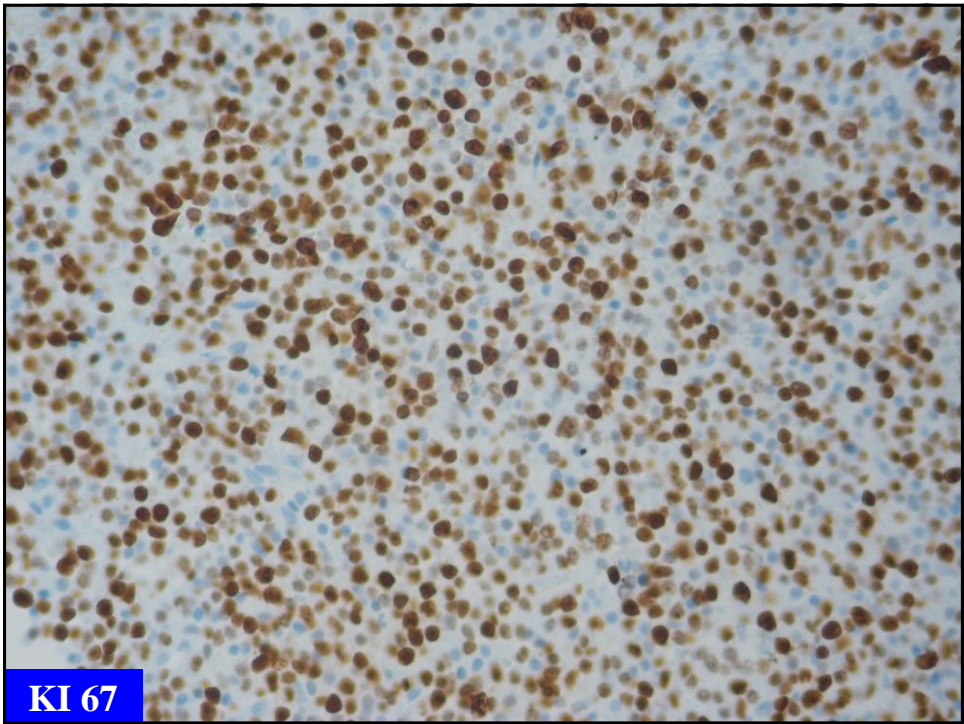
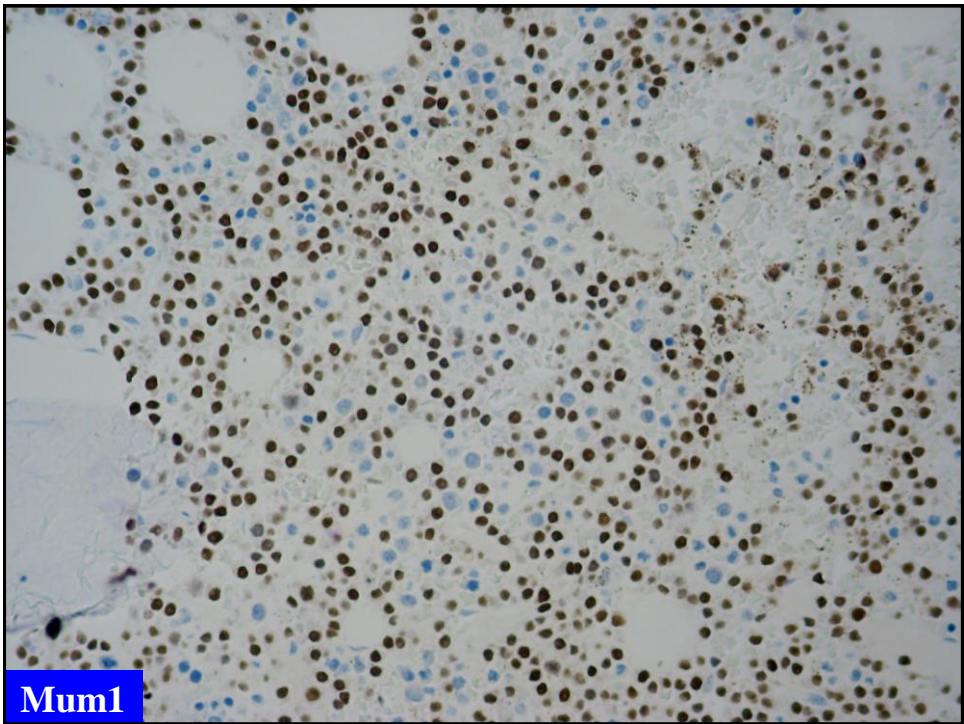












Иммунофенотип

- | | |
|--------------------|----------------------|
| • Костный мозг | • Лимфатический узел |
| • CD20+ | • CD20- |
| • CD79- | • CD79- |
| • CD38+ | |
| • CD138 отд клетки | • CD138 + |
| • Каппа+ | • Каппа+ |
| • Лямбда- | • Лямбда- |
| • CD56- | • CD56- |
| • CyclinD1- | • CyclinD1- |
| • MuM.1+ | • MuM.1+ |

Диагноз

- Плазмочлеточная опухоль с поражением лимфатических узлов и костного мозга

(в л/у имеет структуру и фенотип плазмоцитомы,

в к/м – лимфоплазмочитарной лимфомы, MuM.1+)

Take home...

- При диагностике опухолей с плазмноклеточной дифференцировкой необходим комплексный подход.
- Клональная гетерогенность и прогрессия опухолей проявляется морфологической неоднородностью
- В ряде случаев дифференциальную диагностику провести невозможно (главная причина – недостаток информации по объективным или субъективным причинам), поэтому допустимо использовать рубрику «неклассифицированных» опухолей.

Спасибо за внимание

