

## Глава VI. В-клеточные неоплазии.

1. Неоплазии В-клеточных предшественников.
2. Неоплазии зрелых В-клеток.
3. В-клеточные пролиферативные процессы с неясным потенциалом злокачественности.

### 1. Неоплазии В-клеточных предшественников.

Лимфобластная лейкемия клеток-предшественников/лимфобластная лимфома

Тип	
1) ALL-t(9;22)(q34;q11.2);BCR/ABL	Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 9;22
2) ALL-t(v;11q23); с перестройкой гена MLL	Острая лимфобластная лейкемия с аномалиями 11q23
3) ALL-t(12;21)(p13;q22); TEL/AML-1	Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 12;21
4) ALL-t(1;19)(q23;p13.3);PBX1/E2A	Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 1;19
5) ALL, гипердиплоидная	Острая лимфобластная лейкемия с гипополиплоидией
6) ALL, гипердиплоидией>50	Острая лимфобластная лейкемия с гипердиплоидией

1) Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 9;22 ALL-t(9;22)(q34;q11.2);BCR/ABL

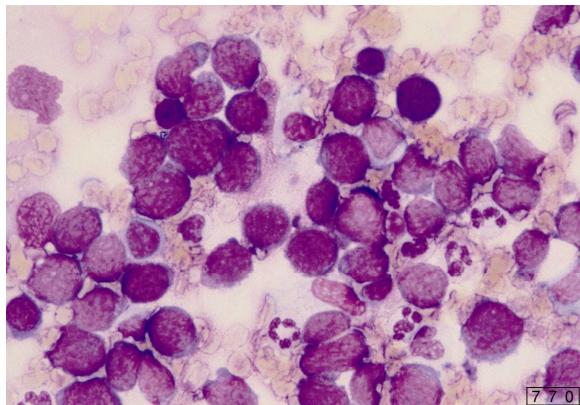


Рис. VI-1. ОЛЛ с транслокацией 9;22 (костный мозг).

32-летний мужчина, содержание белых клеток в крови  $63,6 \times 10^9/\text{л}$ , в периферической крови 79% бластов, в костном мозге 97% бластов, CD10<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>

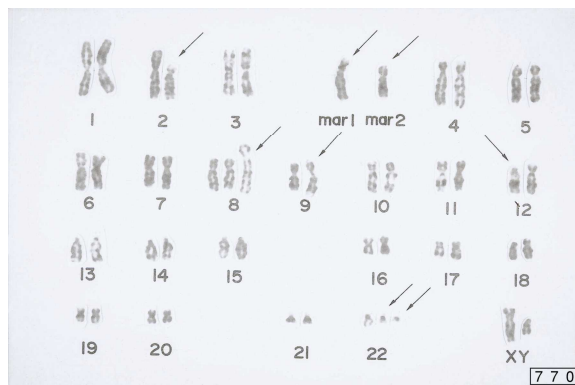


Рис. VI-2. Кариотип в случае на рис. VI-1.

Вдобавок к транслокации 9;22 наблюдается еще одна филадельфийская хромосома и многие другие аномалии

2) Острая лимфобластная лейкемия с аномалиями 11q23: ALL-t(v;11q23) и перестройкой гена MLL.

**ALL- (v;11q23) : Перестройка гена MLL.**

t(4;11)(q21;q23)	AF4/MLL	ALL/ANLL
t(6;11)(q27;q23)	AF6/MLL	ALL/ANLL
t(9;11)(p22;q23)	AF9/MLL	ALL/ANLL
t(11;17)((q23;q21)	MLL/AF17	ALL
t(11;19)(q23;p13)	MLL/ENL	ALL/ANLL

Рис. VI-3. Генотип при ОЛЛ с аномалией по 11q23.



Рис. VI-4. Хромосома-участница транслокации 11q23 (MLL).

**i. Транслокация 4;11: t(4;11)(q21;q23) AF4/MLL**

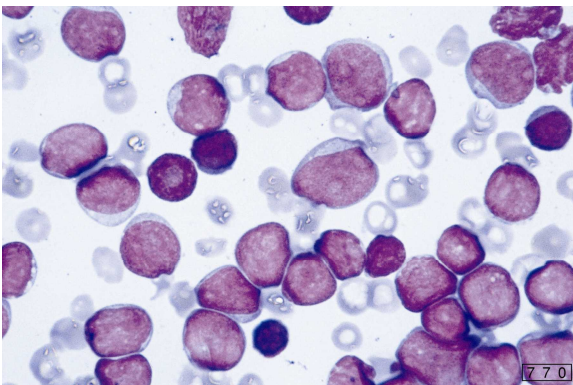


Рис. VI-5. Лейкемия с транслокацией 4;11. 35-летняя женщина, содержание белых клеток в крови  $301,1 \times 10^9/\text{л}$ , Hb 4,8 г/100 мл, CD20<sup>-</sup>, CD33<sup>-</sup>, CD34<sup>-</sup>, CD38<sup>+</sup> (Клинический диагноз: ОЛЛ)

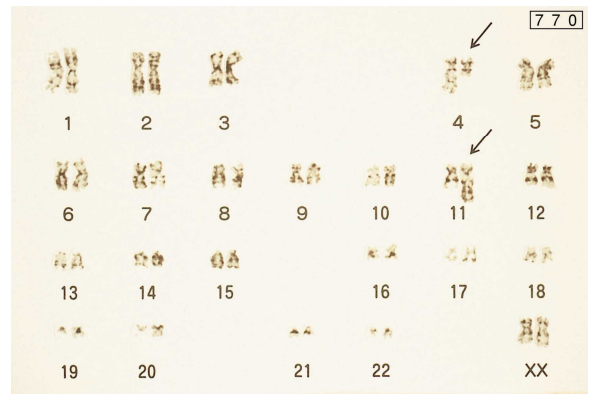


Рис. VI-6. Кариотип в случае на рис. VI-5. 4b, XX, t(4;11)(q21;q23).

**ii. Транслокация 6;11: t(6;11)(q27;q23)**

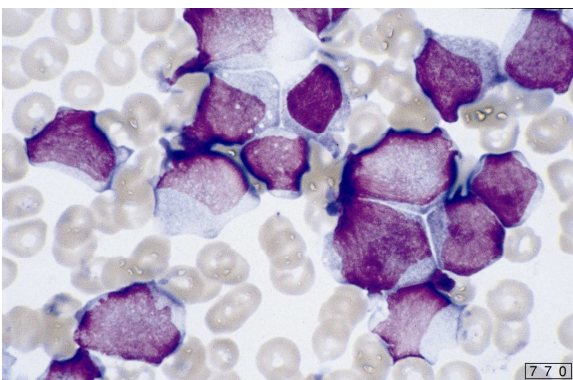


Рис. VI-7. Лейкемия с транслокацией 6;11. 18-летний мужчина, содержание белых клеток в крови  $57,2 \times 10^9/\text{л}$ , CD13<sup>+</sup>, CD33<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup> (Клинический диагноз: ОМЛ I M5a)

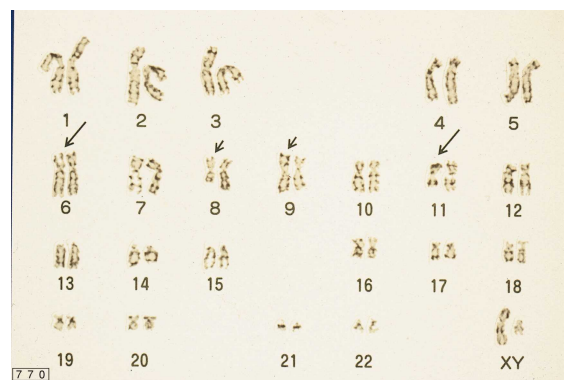


Рис. VI-8. Кариотип в случае на рис. VI-7. 46, XY, t(6;11)q27;q23), t(8;9)(q13;p13).

**iii. Транслокация 9;11:  $t(9;11)(q22;q23)$  AF9/MLL**

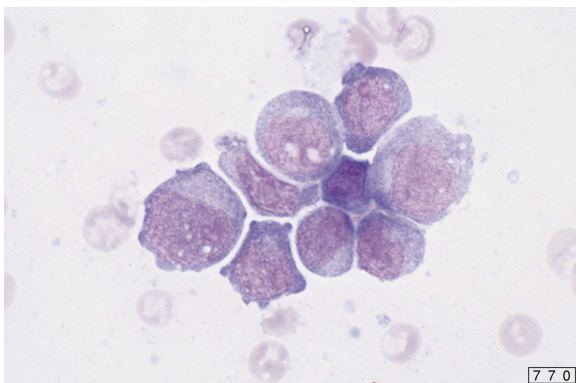


Рис. VI-9. Лейкемия с транслокацией 9;11.  
80-летний мужчина, содержание белых клеток в крови  $44,3 \times 10^9/\text{л}$ , 97 % бластов, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD11c<sup>+</sup>, CD13<sup>+</sup>, CD33<sup>+</sup>, CD34<sup>-</sup>, пероксидаза (-), бутиратэстераза (+), ингибирование фторидом натрия (+), хлорацетат (-)  
(Клинический диагноз: AML M5a).

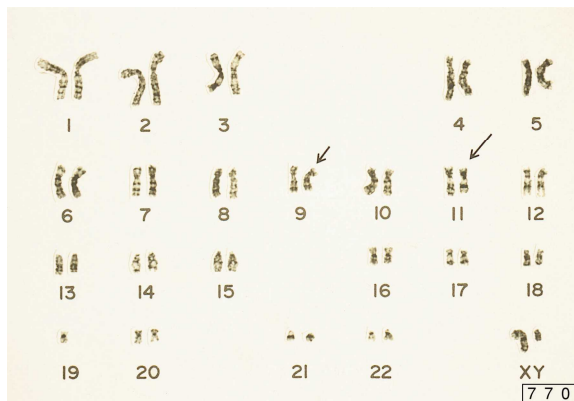


Рис. VI-10. Кариотип в случае на рис. VI-9.

**iv. Транслокация 11;14:  $t(11;14)(q23;q32)$  MLL/AF14**

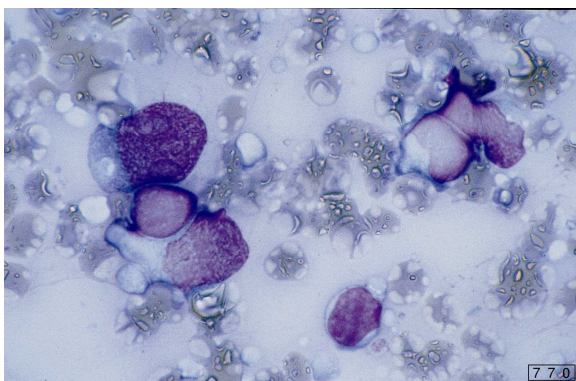


Рис. VI-11. Лейкемия с транслокацией 11;14.  
38-летняя женщина, содержание белых клеток в крови  $1,7 \times 10^9/\text{л}$ , 32% бластов (сухой мазок костного мозга), двухсторонняя паховая лимфаденопатия (диаметр 5 мм)



Рис. VI-12. Кариотип в случае на рис. VI-11.  
48, XX, +16, +обломок,  $t(11;14)(q23;q34)$ .

**v. Транслокация 11;17:  $t(11;17)(q23;q32)$  MLL/AF17**

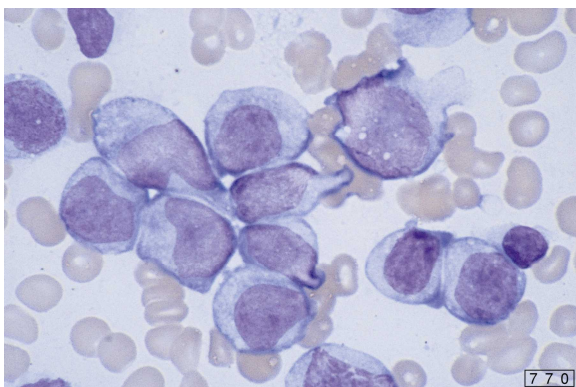


Рис. VI-13. Лейкемия с транслокацией 11;17.  
68-летняя женщина, содержание белых клеток в крови  $2,3 \times 10^9/\text{л}$ , CD4<sup>+</sup>, CD13<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, пероксидаза (+), бутиратоксидаза (+)  
(Клинический диагноз: AML M5a)

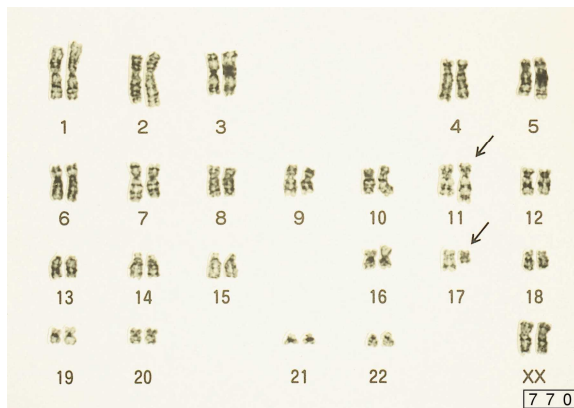


Рис. VI-14. Кариотип в случае на рис. VI-13.  
46, xx,  $t(11;17)(q23;q21)$ .

**vi. Транслокация 11;19: t(11;19)(q23;q13) MLL/ENL**

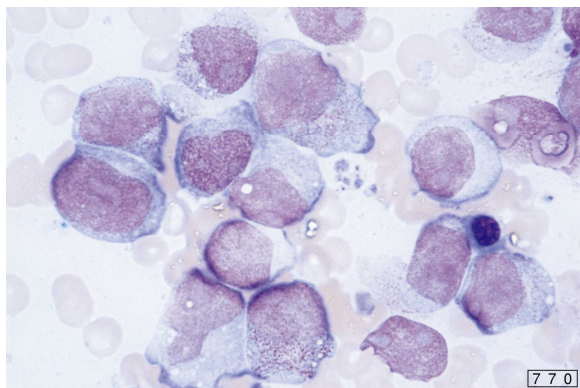


Рис. VI-15. Лейкемия с транслокацией 11;19. 91-летняя женщина, содержание белых клеток в крови  $30,5 \times 10^9/\text{л}$ , CD<sup>+</sup>, CDB<sup>-</sup>, CD33<sup>-</sup>, CD71<sup>+</sup>, HLA-DR  
(Клинический диагноз: AML M5b)

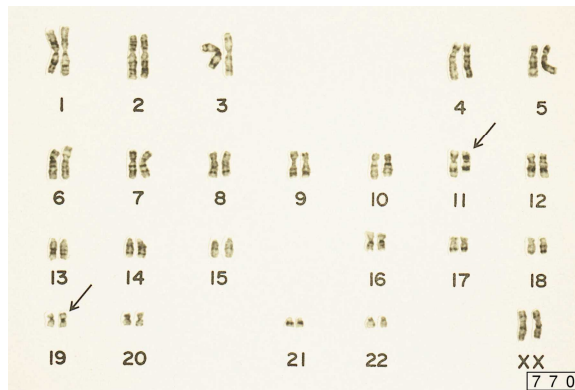


Рис. VI-16. Кариотип в случае на рис. VI-15.

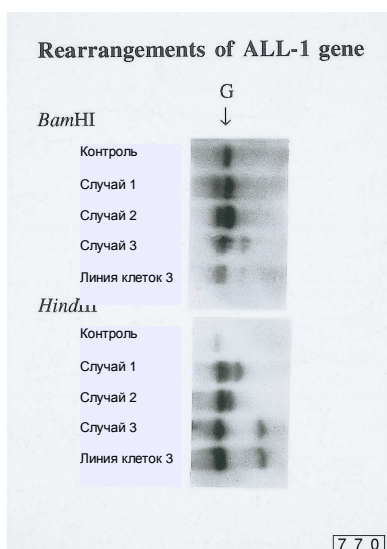


Рис. VI-17. Перестройка гена MLL (11q23).

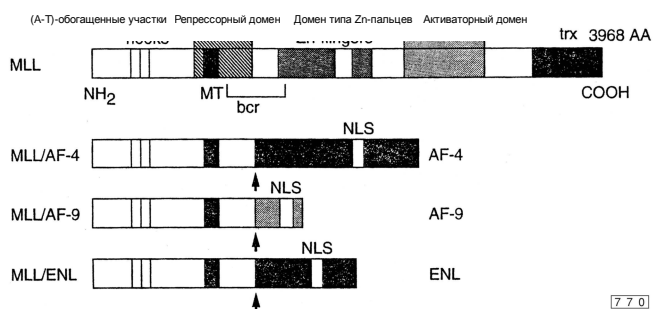


Рис. VI-19. Сравнение структур слитных генов MLL.



Рис. VI-18. Выявление транслокации 11q23 методом FISH.

Стрелка с ориентацией от 1 часа показывает нормальную хромосому 11. Стрелки от 12 и 9 часов показывают транслокации хромосом 4 и 11.

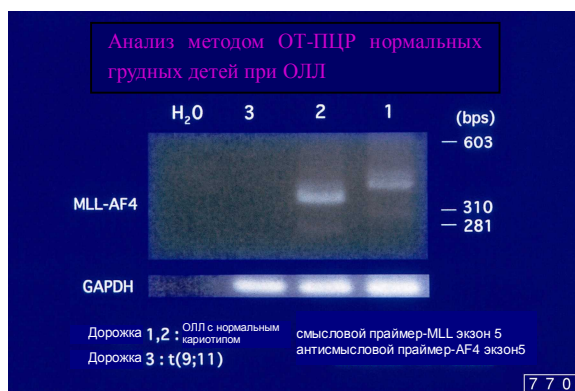


Рис. VI-20. Выявление слитных генов MLL методом ОТ-ПЦР.

Аномалии гена AF4 иногда выявляются у детей при ОЛЛ с нормальным кариотипом (дорожки 1,2). При ОЛЛ трудно получить нормальную фигуру митоза. Поэтому диагноз "нормальный кариотип" иногда ставится по небольшому числу наблюдений.

**Подробная информация:** Различия между случаями острой лейкемии с аномалиями по 11q23 у детей и у взрослых (p95).

3) Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 12;21:

ALL-t(12;21)(p13;q22), TEL/AML 1

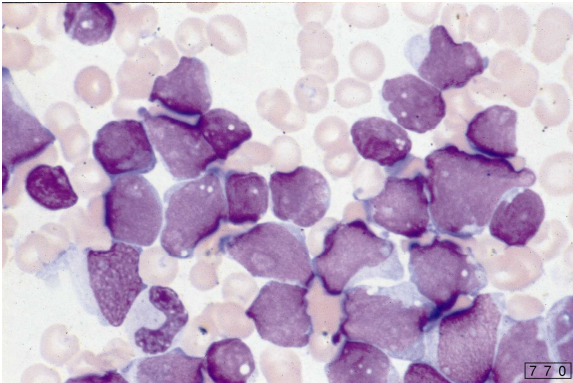


Рис. VI-21. Лейкемия с транслокацией 12;21. Антигенные характеристики: CD10<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>. Такой тип часто встречается у детей с лейкемией.

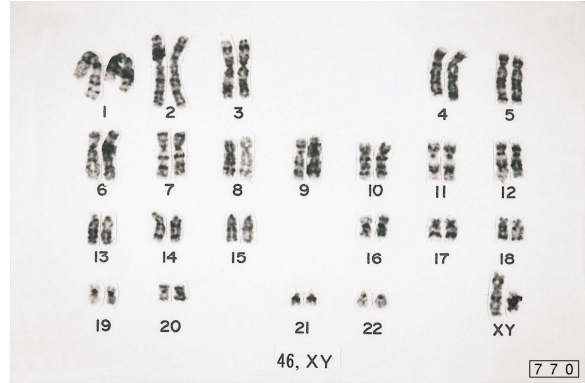


Рис. VI-22. Кариотип в случае на рис. VI-21. Транслокацию нельзя подтвердить общепринятой дифференциальной окраской хромосом по Гимса. В этом случае для диагноза применяют FISH или генный анализ.



Рис. VI-23. Хромосома-участница транслокации 12q13 (ген TEL).

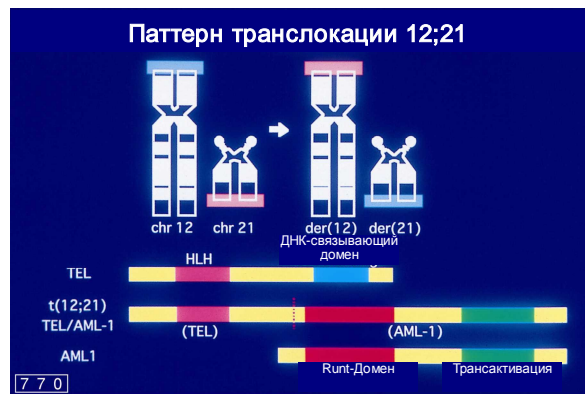


Рис. VI-24. Схема транслокации 12;21 и структура слитного гена. Верх: Структура гена TEL. Середина: структура слитного гена TEL/AML-1. Низ: Структура гена AML-1.



Рис. VI-25. Что такое ген TEL?

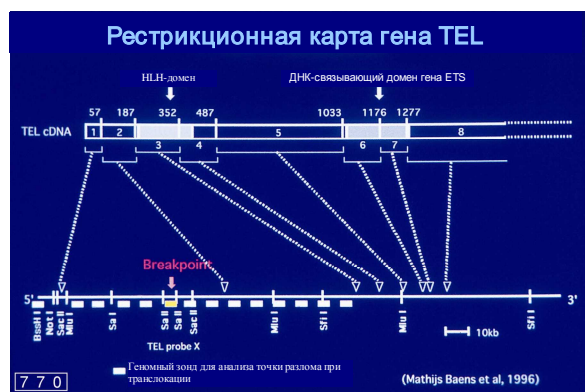


Рис. VI-26. Рестрикционная карта гена TEL.

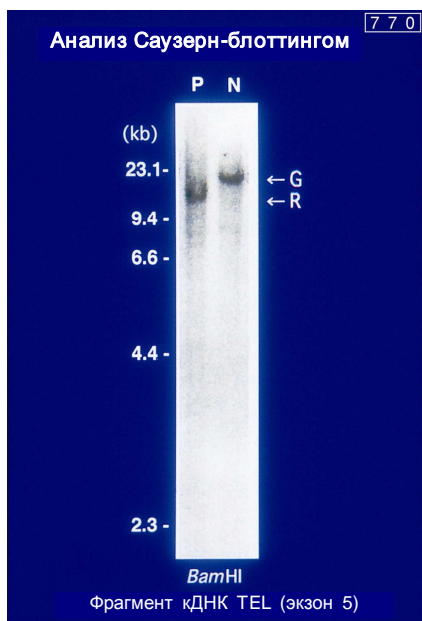


Рис. VI-27. Выявление перестройки гена TEL Саузерн-блоттингом.

P: ДНК пациента, N: ДНК нормального человека, R: Полоса, характерная для перестройки.



Рис. VI-28. Выявление перестройки гена TEL методом ОТ-ПЦР.

Продукты типа А (190 пар оснований), типа В В(444 п.о.) и типа С (151 п.о.) выявлены с праймером (TEL940f+AML1-R41).

Тип В выявлен в случаях 1-4, тип А и тип В в случае 5.

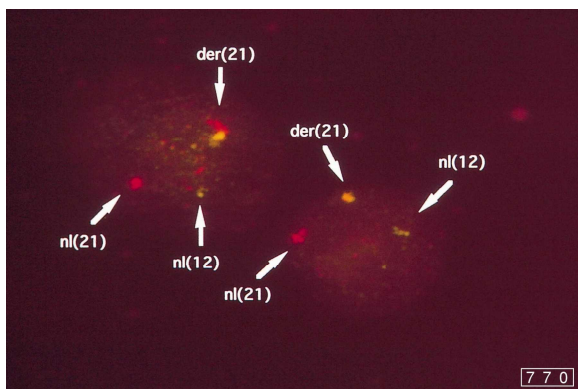


Рис. VI-29. Выявление транслокации гена TEL методом FISH.

Часть гена TEL (936e2 Yac) и часть гена AML-1 (81271 YAC) помечены для FISH зеленым и красным, соответственно. В таком случае нормальная хромосома 12 (nl12), нормальная хромосома 21 (nl21) и транслоцированная хромосома 21 определяются по зеленому цвету, красному цвету и желтому цвету (или сочетанию красного с зеленым).

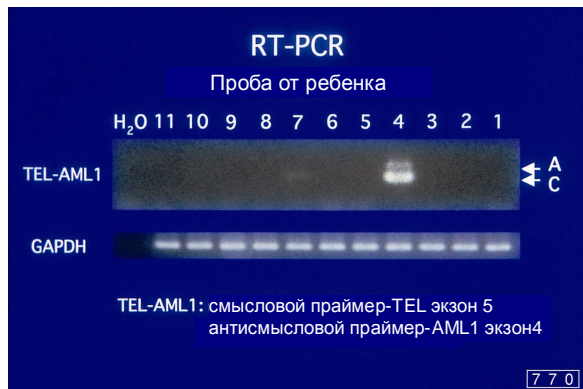


Рис. VI-30. Выявление аномалий гена TEL при лейкемии с нормальным кариотипом у ребенка.

Аномалии гена TEL выявлены в 15% случаев лейкемии у детей в Японии.

4) Острая лимфобластная лейкемия с транслокацией 1;19:t(1;19)(q23;p13.3) PBX1/E2A.

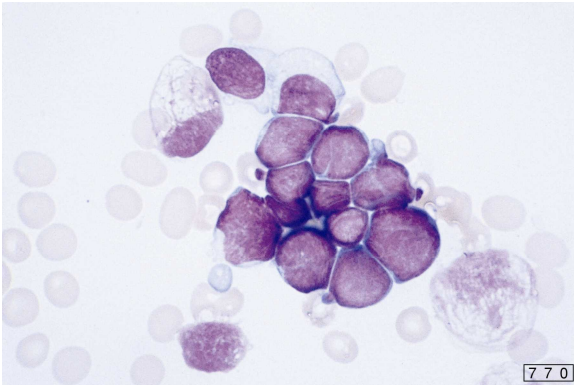


Рис. VI-31. Лейкемия с транслокацией 1;19. 11-летний мальчик, содержание белых клеток в крови  $105,9 \times 10^9/\text{л}$ , в периферической крови 91% бластов,  $\text{CD}10^+$ ,  $\text{CD}19^+$ ,  $\text{HLA-DR}^+$ , увеличение лимфатических узлов (-).

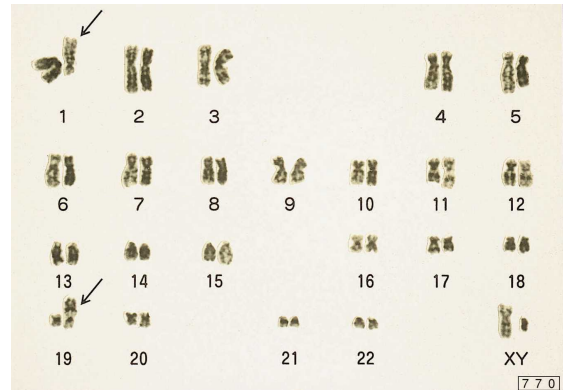


Рис. VI-32. Кариотип в случае на рис. VI-31.

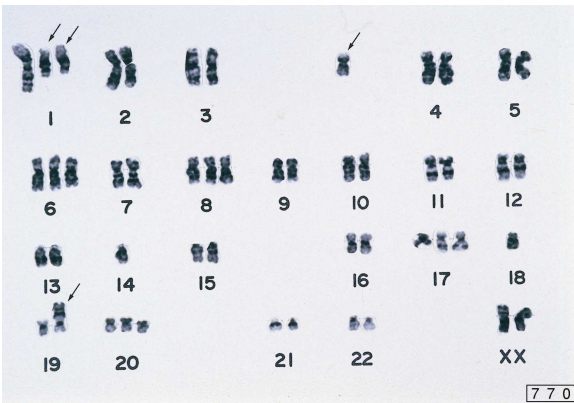


Рис. VI-33. Транслокация 1;19 с +der(1). В случаях с транслокацией 1;19 часто наблюдают кариотип с +der(1) (трисомия по 1p).

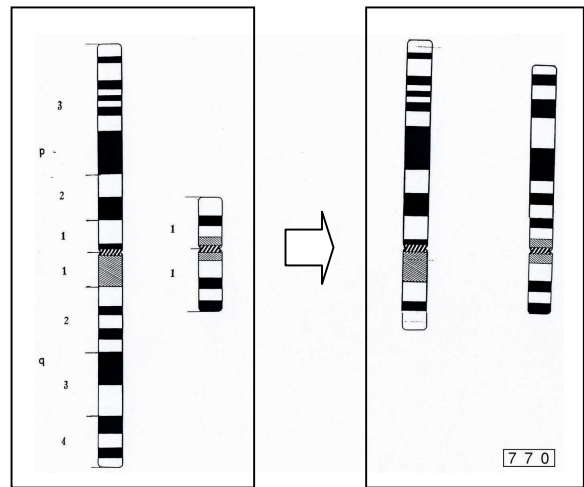


Рис. VI-34. Схема транслокации 1;19.

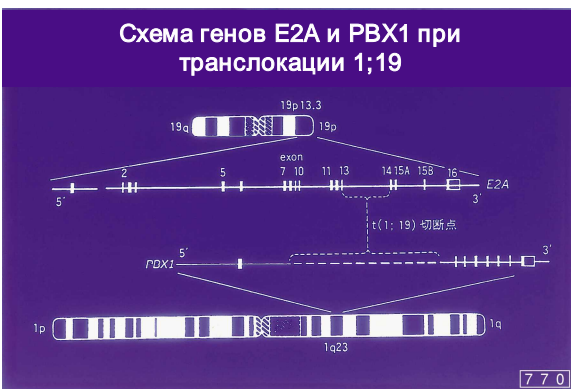


Рис. VI-35. Схема генов E2A и PBX1 при транслокации 1;19.

Разлом часто происходит между экзонами 13 и 14 гена E2A и экзонами 1 и 2 гена PBX1.



Рис. VI-36. Прогноз для случаев с комбинацией транслокации 1;19 и аномалией P53.

Прогноз для случаев с комбинацией транслокации 1;19 и аномалией P53 плохой. (С любезного разрешения д-ра Ясухиде Хайаши, Онкологический центр Гунма).