

Санкт-Петербургская  
медицинская академия  
последипломного  
образования

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИМФОМ. МОРФОЛОГИЯ, ИММУНОФЕНОТИП, МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

В.И. Мазуров, Ю.А. Криволапов

*Клиническая характеристика опухолевого процесса (в первую очередь, локализация) могут иметь ключевое значение в дифференциальной диагностике, поскольку не только морфологические признаки лимфом, но и иммунофенотип опухолевых клеток неспецифичны, а молекулярно-генетический анализ невозможен из-за разрушения ДНК при гистологической обработке биопсированной ткани или недоступен. Клиническая практика требует точного нозологического диагноза опухолей лимфоидной ткани на основании интегрированного гистологического, иммуногистохимического, а в некоторых случаях и молекулярно-генетического исследования опухолевого субстрата.*

Руководство «Патология и генетика опухолей кроветворной и лимфоидной тканей», опубликованное Всемирной Организацией Здравоохранения в 2001 г. и получившее у специалистов обиходное название «Классификация ВОЗ» [6], содержит описание клинико-морфологических (нозологических) форм опухолей гемопоэтического происхождения. В раздел опухолей лимфоидной ткани включены неходжкинские лимфомы и лимфома Ходжкина. Описание неходжкинских лимфом содержит перечень клинико-морфологических рубрик, не имеющих иерархической соподчиненности, которая бы отражала признаки биологического сходства и различия таксономических единиц. Поэтому, строго говоря, руководство «Патология и генетика опухолей кроветворной и лимфоидной тканей» является не классификацией, а перечнем отдельных форм опухолей. Рубрики описываются следующими признаками:

1. Эпидемиологическая характеристика.
2. Морфология (гистология и цитология).
3. Иммунофенотип.
4. Генетические признаки.
5. Первичная локализация.
6. Характер диссеминации.
7. Клиническое течение и прогноз.

Описание каждой рубрики является консенсусом международной группы экспертов патоморфологов, онкологов и гематологов, что обеспечивает глобальность применения этой классификации и возможность сравнения результатов медико-биологических и клинических исследований в области онкогематологии.

## Классификация ВОЗ опухолей лимфоидной ткани (2001 г.)

Название опухоли	Код
<b>В-клеточные опухоли</b>	
<b>Опухоли из предшественников В-лимфоцитов</b>	
В-лимфобластный лейкоз <sup>1</sup> /лимфома из предшественников В-клеток <sup>2</sup> (острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток)	9835/3 <sup>1</sup> 9728/3 <sup>2</sup>
<b>В-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов</b>	
Хронический лимфоцитарный лейкоз <sup>1</sup> / лимфоцитарная лимфома <sup>2</sup>	9823/3 <sup>1</sup> 9670/3 <sup>2</sup>
В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	9833/3
Лимфоплазмоцитарная лимфома	9671/3
Селезеночная лимфома маргинальной зоны	9689/3
Волосатоклеточный лейкоз	9940/3
Плазмоклеточная миелома	9732/3
Моноклональная гаммапатия неопределённого значения	9765/1
Солитарная плазмцитомы	9731/3
Внекостная плазмцитомы	9734/3
Первичный амилоидоз	9769/1c
Болезни тяжёлых цепей	9762/3
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома)	9699/3
Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны	9699/3
Фолликулярная лимфома	9690/3

(Начало. Продолжение классификации на след. стр.)

Название опухоли	Код
Лимфома из клеток зоны мантии	9673/3
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	9680/3
Медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома	9679/3
Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома	9680/3
Первичная лимфома серозных полостей	9678/3
Лимфома Бёркитта <sup>1</sup> / лейкоз Бёркитта <sup>2</sup>	9687/3 <sup>1</sup> 9826/3 <sup>2</sup>
<b>В-клеточные лимфопролиферативные процессы с неопределенным опухолевым потенциалом</b>	
Лимфоматоидный гранулематоз	9766/1
Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, полиморфноклеточное	9970/1
<b>Т-клеточные опухоли</b>	
<b>Опухоли из предшественников Т-лимфоцитов</b>	
Т-лимфобластный лейкоз <sup>1</sup> / лимфома из предшественников Т-клеток <sup>2</sup> (острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток)	9837/3 <sup>1</sup> 9729/3 <sup>2</sup>
<b>Т- и НК-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов</b>	
<i>Лейкозы и первично диссеминированные лимфомы</i>	
Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	9834/3
Т-клеточный лейкоз из крупных гранулярных лимфоцитов	9831/3
Агрессивный НК-клеточный лейкоз	9948/3
Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых	9827/3
<i>Кожные лимфомы</i>	
Грибовидный микоз	9700/3
Синдром Сезари	9701/3
Первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома	9718/3
Лимфоматоидный папулёз	9718/1
<b>Другие экстранодальные лимфомы</b>	
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип	9719/3
Т-клеточная лимфома типа энтеропатии	9717/3
Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома	9716/3
Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома подкожной клетчатки	9708/3
<i>Лимфомы лимфатических узлов</i>	
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	9705/3
Лимфома из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточнённая	9702/3
Анапластическая крупноклеточная лимфома	9714/3
<b>Опухоль неопределенной дифференцировки</b>	
Бластная НК-клеточная лимфома	9727/3
<b>Лимфома Ходжкина</b>	
Лимфогранулематоз, нодулярный тип лимфоидного преобладания	9659/3
Классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз	9663/3
Классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант	9652/3
Классическая лимфома Ходжкина, с большим количеством лимфоцитов	9651/3
Классическая лимфома Ходжкина, с истощением лимфоидной ткани	9653/3

Морфологические особенности опухолей лимфоидной ткани (многообразие вариантов, сходство нормальных и опухолевых клеток, сходство некоторых гистологических вариантов лимфом, сходство реактивных процессов и опухолей лимфоидной ткани, неоднозначный или aberrantный иммунофенотип опухолевых клеток) определяют способы получения и исследования биопсийного материала.

Материал для морфологического исследования лимфатического узла может быть получен с помощью аспирационной биопсии (взвесь клеток), пункционной биопсии (столбик ткани), открытой инцизионной биопсии (фрагмент лимфатического узла) и открытой эксцизи-

онной биопсии (весь лимфатический узел или конгломерат лимфатических узлов).

Тонкоигольная аспирационная биопсия увеличенного лимфатического узла позволяет провести цитологическую диагностику метастазов рака и получить материал для микробиологического исследования при инфекционных процессах. Однако цитологическое исследование пунктата при лимфопролиферативных заболеваниях не должно быть единственным методом диагностики. Из-за значительного морфологического сходства нормальных и опухолевых лимфоидных клеток и невозможности исследовать тканевую архитектуру в подавляющем большинстве случаев, с помощью цитологического

исследования не удается установить нозологический диагноз опухоли лимфоидной ткани.

Диагноз опухоли лимфоидной ткани должен основываться на гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата, полученного при эксцизионной или инцизионной биопсии лимфатического узла. Иммуногистохимическое исследование опухолей лимфоидной ткани является методом выбора при необходимости дифференциальной диагностики опухолей с выраженным сходством гистологического строения [4].

Пункционная биопсия позволяет получить столбик ткани, размеры которого зависят от технических характеристик пункционной иглы. Объем биоптата может быть достаточным для гистологического исследования, цель которого подтвердить рецидив лимфомы или обнаружить трансформацию лимфомы в случаях ранее установленного диагноза. Пункционная биопсия, проводимая под контролем лучевых методов визуализации (УЗИ, рентгеновская компьютерная томография), в некоторых случаях бывает единственным способом получения фрагмента опухоли для гистологического исследования из труднодоступных мест (забрюшинное пространство и др.).

Специфичность рутинных гистологических методов для дифференциальной диагностики внутри групп морфологически сходных лимфом в большинстве случаев недостаточна. Применение классификации ВОЗ опухолей лимфоидной ткани в практической работе обусловлено возможностью использования иммуногистохимического метода. С целью дифференциальной диагностики необходимо выбрать рациональный состав панели иммунологических маркеров (антител), который позволяет различить гистологически сходные варианты лимфом между собой [1].

Общие принципы иммуногистохимического исследования в диагностике лимфом предусматривают применение в каждом случае панели антител (набор, составленный в соответствии с диагностической гипотезой, возникшей в результате рутинного гистологического исследования биоптата), а не одного какого-либо антитела, и учета комбинации позитивных и негативных результатов реакции в соответствии с известной информацией о морфологическом строении опухоли и иммунофенотипе опухолевых клеток [2].

В основе гистологического исследования биопсий лимфатических узлов, как и всех других органов и тканей, лежит детальное исследование тканевой структуры (архитектоники) и клеточного состава биоптата [3]. Гистологическое исследование препаратов, окрашенных гематоксилином–эозином или азур II – эозином, позволяет отнести исследуемую опухоль лимфоидной ткани к одной из групп лимфом, объединенных выраженным морфологическим сходством.

Признаки, объединяющие лимфомы в группы сходного гистологического строения:

- 1) пролиферация бластных клеток,
- 2) диффузная пролиферация мелких клеток,

- 3) диффузная пролиферация крупных клеток,
- 4) фолликулярный рост лимфоидной ткани,
- 5) нодулярный характер роста опухолевой ткани,
- 6) анапластическая морфология лимфоидных клеток,
- 7) диффузная полиморфноклеточная лимфоидная пролиферация,

- 8) лимфогранулематозоподобное строение опухоли.

**Диффузная пролиферация лимфоидных клеток с бластной морфологией** характеризуется замещением ткани лимфатического узла довольно однообразным пролифератом из клеток среднего размера (в 1,5–2 раза больше ядра малого лимфоцита). Ядра этих клеток округлые, правильной формы или с неровными, иногда зазубренными контурами. Цитоплазма может быть различима в виде узкого сероватого ободка. Много фигур митозов. Ключевым признаком, определяющим бластную морфологию опухолевых клеток, является строение ядра. Гетерохроматин в ядрах имеет однородное пылевидное, зернистое или мелкоглыбчатое строение. В некоторых случаях отчетливо видно сетчатое и нежно петлистое строение хроматина, имеющего вид тонких нитей. Гетерохроматин равномерно распределен по всему объему ядра. Ядра содержат 1–3 небольших полиморфных ядерышка. В отдельных случаях бласты могут содержать в ядрах довольно грубый хроматин в виде мелких глыбок, несколько отличающихся своими размерами, хроматин может быть распределен с увеличением его количества возле ядерной мембраны.

К опухолям подобного строения относятся лимфобластные лимфомы из клеток-предшественников В-лимфоцитов, лимфобластные лимфомы из клеток-предшественников Т-лимфоцитов и бластоидный вариант лимфомы из клеток зоны мантии. Гистологическое исследование не позволяет дифференцировать лимфобластные лимфомы, отличающиеся своей принадлежностью к В- или Т-клеточной линии. Характерным отличием бластоидного варианта лимфомы из клеток зоны мантии является довольно отчетливая зазубрина в ядре опухолевых клеток или даже глубокая щель, что нехарактерно для лимфобластных лимфом. Клетки лимфобластных лимфом в некоторых случаях, особенно в биоптатах опухоли средостения, образуют своеобразные параллельные ряды клеток, разделенные едва различимыми пучками коллагеновых волокон.

Лимфобластные лимфомы из клеток-предшественников В-лимфоцитов обнаруживают цитоплазматическую экспрессию пан-В-клеточного антигена CD79 $\alpha$ , значительно реже экспрессируется другой пан-В-клеточный антиген CD20, поэтому в составе дифференциально-диагностической панели предпочтение следует отдать антителам к CD79 $\alpha$ . Бластоидный вариант лимфомы из клеток зоны мантии также характеризуется экспрессией CD79 $\alpha$ . Лимфобластные лимфомы из клеток-предшественников Т-лимфоцитов в подавляющем большинстве случаев демонстрируют интенсивное *цитоплазматическое* окрашивание с антителами к пан-Т-клеточному антигену CD3, экспрессия другого пан-Т-клеточного анти-

гена CD5 обнаруживается реже. Экспрессия CD5 – характерная черта бластоидного варианта лимфомы из клеток зоны мантии, В-клеточной опухоли, которая никогда не экспрессирует CD3. Необходимо помнить о возможности коэкспрессии CD3 и CD79α в некоторых случаях лимфобластных лимфом из клеток-предшественников Т-лимфоцитов, но в этих случаях CD79α экспрессирует слабо или только в некоторых клетках.

Лимфобластные лимфомы вне зависимости от линейной принадлежности экспрессируют TdT – терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу, которая никогда не обнаруживается в клетках опухолей с иммунофенотипом периферических лимфоцитов, к которым относится бластоидный вариант лимфомы из клеток зоны мантии. Лимфобластные лимфомы не экспрессируют циклин D1, его обнаружение в виде отчетливого окрашивания ядер большинства клеток отличает бластоидный вариант лимфомы из клеток зоны мантии. Цитоплазматическое окрашивание неспецифично и диагностического значения не имеет.

**Диффузная пролиферация мелких лимфоидных клеток** практически не оставляет сомнений в опухолевой природе процесса при достаточном объеме исследуемой ткани. Обычно обнаруживаются объемные опухолевые массы монотонного строения, замещающие организованную лимфоидную ткань. Характерен инфильтративный рост за пределы капсулы лимфатического узла в перинодальную жировую ткань, мноморфный клеточный состав и более или менее выраженные признаки клеточной атипичности. Диагностические проблемы возникают при исследовании небольших или сильно деформированных биоптатов, когда трудно оценить структуру ткани и строение клеток.

В подавляющем большинстве случаев опухоли диффузного строения из мелких клеток имеют В-клеточный фенотип, очень редким исключением может быть Т-лимфоцитарный лейкоз. Если иммуногистохимическое исследование указывает на В-линейное происхождение лимфомы мелкоклеточного строения, то круг дифференциальной диагностики ограничивается лимфоцитарной лимфомой, лимфомой маргинальной зоны, лимфомой из клеток зоны мантии, лимфоплазмочитарной лимфомой и фолликулярной лимфомой I степени с диффузным характером роста.

Обнаружение пролиферативных центров («псевдофолликулов»), которые в препаратах, окрашенных гематоксилином–эозином или азур II–эозином, отличаются более светлой окраской из-за преобладания в этих участках менее «зрелых» клеток с меньшим содержанием гетерохроматина в ядрах – пролимфоцитов и параиммунобластов, позволяет довольно уверенно диагностировать лимфоцитарную лимфому. Опухолевые клетки экспрессируют CD5, отсутствие ядерной экспрессии циклина D1 позволяет отличить лимфоцитарную лимфому от другой В-клеточной опухоли, экспрессирующей CD5 – лимфомы из клеток зоны

мантии, для которой не характерно появление пролиферативных центров.

При наличии резидуальных лимфоидных фолликулов, окруженных кольцевидными широкими слоями клеток с угловатыми ядрами и объемной бледной цитоплазмой, которые могут заполнять все межфолликулярное пространство, необходимо в первую очередь исключить В-клеточную лимфому маргинальной зоны. При экстра-нодальной локализации опухоли такого строения для диагноза MALT-лимфомы необходимо наличие *всех* гистологических признаков, характерных для нее – В-клеток маргинальной зоны/моноцитоподобных В-клеток, реактивных лимфоидных фолликулов, лимфоэпителиальных повреждений, малых лимфоцитов с возможной примесью плазматических клеток, активированных лимфоидных клеток. Отсутствие среди гистологических признаков опухоли лимфоэпителиальных повреждений и реактивных лимфоидных фолликулов не противоречит диагнозу MALT-лимфомы, который должен быть подтвержден отсутствием экспрессии CD5 и циклина D1 [5].

Фолликулярные лимфомы с диффузным характером роста встречаются редко. В эту категорию чаще попадают случаи фолликулярных лимфом с преимущественно диффузным характером роста (зоны с фолликулярным характером роста есть, но занимают менее 25%), которые из-за недостаточного объема биопсированной ткани (инцизионная или пункционная биопсия) не содержат зон фолликулярного роста. Диффузные зоны роста фолликулярной лимфомы I степени могут быть весьма похожи на лимфоцитарную лимфому, лимфому из клеток зоны мантии и В-клеточные лимфомы маргинальной зоны. Специфических гистологических признаков для дифференциальной диагностики фолликулярных лимфом I степени с диффузным характером роста нет, иммуногистохимическое исследование позволяет выявить экспрессию CD10 (нехарактерную для В-клеточных лимфом маргинальной зоны), отсутствие экспрессии CD5 и циклина D1 (дифференциальная диагностика с лимфоцитарной лимфомой и лимфомой из клеток зоны мантии).

Плазмочитарная дифференцировка опухолевых клеток не является уникальным свойством лимфоплазмочитарной лимфомы и встречается при лимфоцитарных лимфомах, фолликулярных лимфомах и В-клеточных лимфомах маргинальной зоны. Диагноз лимфоплазмочитарной лимфомы может быть установлен методом исключения в тех случаях, когда характерные гистологические признаки других лимфом отсутствуют. К этим признакам относят псевдофолликулы, фолликулярный рост опухоли, наличие клеток маргинальной зоны или моноцитоподобных В-клеток.

**Фолликулярный рост лимфоидной ткани** означает В-клеточную природу опухолевого или гиперпластического процесса, поэтому для установления диагноза в иммуногистохимическом исследовании с антителами к В-линейным антигенам, строго говоря, нет необходимости.

Опухолевые фолликулы при фолликулярных лимфомах обнаруживаются во всех анатомических зонах лимфатического узла. Фолликулы чаще имеют однообразную форму и примерно одинаковые размеры, чем отличаются от реактивных фолликулов при гиперпластических процессах в лимфатических узлах. Опухолевые фолликулы могут располагаться так тесно, что деформируют друг друга и приобретают отчасти полигональную форму. Тем не менее, между фолликулами в фолликулярной лимфоме практически всегда удается различить более или менее выраженную Т-зону, которая содержит малые лимфоциты, посткапиллярные венулы.

Тщательное исследование под большим увеличением межфолликулярных пространств в фолликулярных лимфомах позволяет всегда обнаружить там centroциты – мелкие угловатые клетки, которые в норме не обнаруживаются вне лимфоидных фолликулов, и крупные лимфоидные клетки с признаками атипичности в виде ядер с глубокими вдавлениями и неправильными контурами ядра. Опухолевые фолликулы не окружает слой малых лимфоцитов, называемый зоной мантии. Четкие концентрические слои малых лимфоидных клеток – признак, характерный для гиперпластического процесса.

Centroциты и центробласты образуют довольно однородную смесь и для опухолевых фолликулов поляризация строения нехарактерна. Митотическая и пролиферативная (Ki-67) активность клеток фолликулярной лимфомы обычно невелика, почти всегда она меньше, чем в реактивных фолликулах. Макрофаги в ткани фолликулярной лимфомы почти не фагоцитируют, тогда как в реактивных светлых центрах размножения фолликулов легко обнаружить фагоцитоз обломков ядерного вещества. Внеклеточные белковые эозинофильные депозиты тоже редко обнаруживаются в опухолевых фолликулах, что отличает лимфому от реактивных изменений.

Если при иммуногистохимическом исследовании с помощью антител к легким цепям иммуноглобулинов удастся обнаружить экспрессию клетками фолликулярных центров только одного какого-либо типа цепей (только каппа- или только лямбда-цепей), то процесс считают моноклональным и почти наверняка опухолевым. Применение этого метода сильно ограничивает выраженное фоновое окрашивание, обусловленное иммуноглобулинами тканевой жидкости.

Частота обнаружения экспрессии BCL-2 протеина в фолликулярных лимфомах из крупных клеток (III степень) приближается к 76%, в лимфомах из мелких и крупных клеток (II степень) – к 86% и в лимфомах из мелких клеток (I степень) – к 100%. В нормальных В-клетках зародышевых центров отсутствует экспрессия протеина BCL-2.

**Нодулярный (узловатый) тип роста опухолевой ткани** создает в лимфоме относительно однообразные шарообразные структуры из стромальных элементов. Пространственная организация узлов может быть подчеркнута при выявлении стромы опухоли, в одних случаях это характерное строение ретикулинового каркаса

(импрегнация солями серебра), в других – сеть из фолликулярных дендритических клеток (экспрессия CD21, CD23).

Нодулярные структуры могут обнаруживаться в лимфоме из клеток зоны мантии, в В-клеточных лимфомах маргинальной зоны, в лимфоцитарной лимфоме и, по определению, в лимфогранулематозе с нодулярным типом лимфоидного преобладания. Принципиальным отличием лимфогранулематоза с нодулярным типом лимфоидного преобладания от всех других лимфом с нодулярным характером роста является клеточный состав лимфоидной ткани в узлах: при лимфогранулематозе – это массив неопухолевых лимфоидных клеток, гистиоцитов и малочисленные разрозненные крупные опухолевые клетки, а в лимфоме из клеток зоны мантии, в В-клеточных лимфомах маргинальной зоны и лимфоцитарной лимфоме – это опухолевые В-клетки и незначительное количество клеток реактивного компонента. Такое различие позволяет определить две ветви дифференциальной диагностики. Одно направление будет соответствовать анализу опухолевой ткани в соответствии с цитологическим составом и иммунофенотипом В-клеточных лимфом из мелких лимфоидных клеток, а другое направление будет нацелено в первую очередь на изучение структуры и фенотипа крупных опухолевых клеток (L&H варианта клеток Березовского–Штернберга–Рид) и во вторую – их микроокружения.

Для решения о направлении дифференциальной диагностики целесообразно иммуногистохимическое исследование разбить на два этапа. На первом этапе следует применить антитела к пан-Т- и пан-В-клеточным антигенам (CD3 и CD20). Если в результате будут обнаружены крупные клетки с атипичными ядрами многодольчатого строения и экспрессией на клеточной мембране CD20, часто окруженные кольцом малых Т-лимфоцитов, то дальнейшее исследование должно быть направлено на подтверждение диагноза лимфогранулематоза с нодулярным типом лимфоидного преобладания и исключение классических форм лимфогранулематоза (CD30, EMA, CD57).

Альтернативное направление дифференциальной диагностики выбирают, если обнаруживаются опухолевые узловатые структуры из мелких В-клеток (CD5, CD10, CD23, CyD1).

Обнаружение хотя бы одной нодулярной структуры характерного строения в ткани, имеющей в остальном диффузный тип роста, исключает диагноз В-клеточной лимфомы с большим количеством Т-клеток.

**Диффузная полиморфноклеточная опухолевая лимфоидная пролиферация** при первичной локализации в лимфатических узлах в большинстве случаев связана с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой или лимфомой из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неутонченной. Экстранодальная первичная локализация лимфомы полиморфноклеточного строения характерна для экстранодальной NK/Т-клеточной лимфомы назального типа, подкожной пан-

никулитоподобной Т-клеточной лимфомы и Т-клеточной лимфомы типа энтеропатии.

Вполне чувствительными и специфичными для предварительного гистологического диагноза следует считать следующие морфологические признаки принадлежности неходжкинских лимфом полиморфноклеточного строения к Т-клеточному типу: 1) диффузный характер роста лимфомы с поражением в начальных стадиях развития опухоли паракортикальной зоны; 2) появление большого количества посткапиллярных венул с набухшим эндотелием; 3) гнездный вид расположения (компарментализация) опухолевых клеток с образованием групп, разделенных тонкими пучками коллагеновых волокон, 4) широкие вариации размеров и формы ядер, отсутствие клеток с расщепленными ядрами, 5) клетки лимфомы имеют светлую цитоплазму с четкой мембраной, иногда образуя рисунок «булыжной мостовой», 6) наличие полиморфных клеток, в том числе подобных клеткам Березовского–Штернберга–Рид, 7) примесь гистиоцитов, эпителиоидных клеток, эозинофильных лейкоцитов, плазматических клеток.

Строение ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы отличается наличием резидуальных фолликулов в пораженном лимфатическом узле, довольно часто эти фолликулы имеют вид «выгоревших», т.е. таких, которые имеют малые размеры с малочисленными активированными клетками в своем составе на фоне фиброза и гиалиноза. Другой особенностью является очаговая пролиферация фолликулярных дендритических клеток, особенно интенсивно выраженная возле посткапиллярных венул с набухшим эндотелием. Т-клеточную природу опухоли подтверждает экспрессия Т-линейных антигенов лимфоидными клетками малого, среднего и крупного размера. Нередко встречаются крупные активированные В-клетки, относящиеся вместе с малыми В-лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами и эозинофильными гранулоцитами к реактивному компоненту. Лимфомы из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненные, могут у разных больных существенно отличаться тканевой организацией и клеточным составом. Это позволяет выделить в опухоли с иммунофенотипом периферических Т-клеток гистологические (цитологические) варианты: плеоморфноклеточные, лимфоэпителиоидноклеточный, Т-зоны. Но дифференциальные признаки мало специфичны и не имеют явной связи с клиническим течением опухоли, поэтому в практической работе выделение гистологических вариантов необязательно.

Гистологическое строение и цитологический состав экстранодальных Т- и NK-клеточных лимфом обнаруживают сколько-нибудь существенных особенностей, которые могли бы иметь дифференциально-диагностическое значение. Для экстранодальной NK/Т-клеточной лимфомы назального типа характерен ангиоцентрический и ангиодеструктивный рост опухоли, который становится причиной обширных циркуляторных некрозов, но эти признаки могут обнаруживаться и в других опу-

холях. Цитотоксические свойства опухолевых клеток становятся еще одной причиной некрозов в опухоли, а также программированной клеточной гибели клеток – апоптоза.

Иммуногистохимическое исследование ткани, фиксированной в формалине и залитой в парафин, может не разрешить вопрос о Т- или NK-линейной принадлежности лимфомы. Большинство Т-клеточных лимфом может быть диагностировано при иммуногистохимическом исследовании парафиновых срезов материала, фиксированного в формалине. Используют антитела к CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD45RO и CD43. Весьма характерным является аберрантный иммунофенотип с утратой экспрессии каких-либо пан-Т-клеточных антигенов или невозможной в норме коэкспрессией антигенов. Опухоли с крупноклеточным компонентом обнаруживают от слабой до умеренной силы экспрессию CD30, характерную для активированных лимфоидных клеток. Чаще CD30+ клетки располагаются периваскулярно. Эти случаи не следует относить к анапластическим крупноклеточным лимфомам.

NK-клетки обнаруживаются с помощью антител к CD16, CD56, CD57, эти же маркеры выявляются на цитотоксических Т-клетках. Истинные NK-клеточные опухоли встречаются редко, к ним относятся ангиоцентрические лимфомы верхних дыхательных путей (назальные) и кожи, мягких тканей, печени, селезенки, желудочно-кишечного тракта, яичек (назального типа). Лимфомы неотличимого морфологического строения могут быть Т-клеточными, но они тоже CD56 позитивны. Важно подчеркнуть, что феномен ангиоцентричности лимфопрлиферативного процесса не специфичен для какого-то вида лимфомы и может обнаруживаться как в Т-клеточных опухолях (крупноклеточная анапластическая лимфома), так и в NK-клеточных (назальные ангиоцентрические лимфомы), и в В-клеточных лимфомах (лимфоматоидный гранулематоз в легких).

В некоторых случаях особенности гистологического строения опухоли лимфоидной ткани, неоднозначность результатов, полученных в результате иммунофенотипирования или аберрантный иммунофенотип опухолевых клеток, делают невозможной верификацию диагноза лимфомы. Это требует применения методов молекулярной генетики, которые позволяют обнаружить диагностически важные неслучайные изменения генома опухолевых клеток [7].

Дифференциальная диагностика реактивных гиперпластических процессов лимфоидной ткани и лимфом с помощью методов молекулярной генетики основывается на диагностике моноклональности. Идентичность перестройки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов или генов Т-клеточных рецепторов в изучаемой популяции клеток означает моноклональность и расценивается как аргумент, свидетельствующий в пользу опухолевой природы процесса.

Некоторые неходжкинские лимфомы в своем патогенезе тесно связаны с молекулярными дефектами,

которые могут иметь диагностическое значение. Примером диагностически важной неслучайной транслокации, связанной с лимфомами из клеток зоны мантии, может быть  $t(11;14)(q13;q32)$ , в результате которой возникает сверхэкспрессия *bcl-1* (циклин D1/PRAD 1).

Примерно 85–90% всех фолликулярных лимфом характеризуется неслучайной генетической аномалией –  $t(14;18)(q32;q21)$ . В результате наступает дерегуляция экспрессии нормального гена, располагающегося на 18 хромосоме, известного как *bcl-2*. Этот ген кодирует 26 кДа белок ядерной мембраны и эндоплазматической сети, который с помощью неизученного механизма не дает погибнуть клетке путем апоптоза. Сверхэкспрессия *bcl-2* в клетках фолликулярной лимфомы обеспечивает удлинение времени жизни опухолевых клеток, препятствуя их запрограммированной гибели. Транслокация *bcl-2* не является патогномичной для фолликулярных лимфом и встречается в некоторых случаях диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом.

Диагностически и прогностически важной является транслокация  $t(2;5)(p23;q35)$ , характерная для анапластических крупноклеточных лимфом. Транслокация ведет к слиянию гена нуклеофосмина (*NMP*) и гена киназы анапластической лимфомы (*ALK1*). Это приводит к синтезу химерного белка, который обнаруживается в значительной части случаев анапластических крупноклеточных лимфом.

## Литература

1. Chan J. K. C. Tumors of the lymphoreticular system, including spleen and thymus // Diagnostic histopathology of tumors. Vol. 2 / Fletcher C. D. M. (ed.). – New York: Churchill Livingstone, 2000. – P. 1099-1317.
2. Dabbs D. J. Diagnostic immunohistochemistry. – New York: Churchill Livingstone, 2002. – xiv. – 673 p. : ill.
3. Feller A. C., Diebold J., Lennert K. Histopathology of nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas (based on the WHO classification). 3rd ed. – Berlin ; New York: Springer, 2004. – xii. – 428 p.
4. Hayat M. A. Microscopy, immunohistochemistry, and antigen retrieval methods : for light and electron microscopy. – New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002. – xviii. – 355 p.
5. Isaacson P. G., Norton A. J. Extranodal lymphomas. – Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone, 1994. – viii. – 340 p.
6. Jaffe E. S., Harris N. L., Stein H., Vardiman J. W., eds. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. – Lyon: IARC Press, 2001. – 352 p.
7. Knowles D. M. Neoplastic hematopathology. 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – xxiv. – 1957 p.
8. Lennert K., Feller A. C. Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas (based on the updated Kiel Classification). 2nd ed. – Berlin; New York: Springer-Verlag, 1992. – xiv. – 312 p.

Поступила в редакцию 02.08.2004 г.

Другими примерами являются транслокация *bcl-3*  $t(14;19)(q32;q13)$ , обнаруженная в лимфоцитарных лимфомах; перестройка *bcl-6* в диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфомах; перестройка *c-myc*, связанная с  $t(8;14)(q24;q32)$  в лимфомах Беркитта; *rax-5* транслокация  $t(9;14)(p13;q32)$ , выявленная в лимфоплазматических лимфомах; *bcl-10* перестройка, выявленная в MALT-лимфомах при  $t(1;14)(p22;q32)$  или другой генетический дефект MALT-лимфом –  $t(11;18)(q21;q21)$ , в результате которого экспрессируется aberrантный протеин AP12-MLT.

В заключение следует отметить, что нередко клиническая характеристика опухолевого процесса (в первую очередь, локализация) могут иметь ключевое значение в дифференциальной диагностике, поскольку не только морфологические признаки лимфом, но и иммунофенотип опухолевых клеток неспецифичны, а молекулярно-генетический анализ невозможен из-за разрушения ДНК при гистологической обработке биопсированной ткани или недоступен. Необходимо помнить, что связь между цитологической характеристикой состава опухоли (так называемая гистологическая «степень злокачественности» неходжкинских лимфом) и течением заболевания обнаружена не была, поэтому клиническая практика требует точного нозологического диагноза опухолей лимфоидной ткани на основании интегрированного гистологического, иммуногистохимического, а в некоторых случаях и молекулярно-генетического исследования опухолевого субстрата.