

Общие принципы диагностики лимфом

Диагноз пациента с лимфопролиферативным заболеванием при первичном обследовании должен состоять из 2 неотъемлемых частей:

1. Диагноз опухоли, на основе морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала, сформулированный в соответствии с пересмотренной классификацией ВОЗ 2017 г.
2. Распространенность процесса – стадия, установленная в соответствии с принятыми классификационными системами.

Диагноз опухоли

До биопсии лимфатического узла необходимо выполнить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, чтобы исключить выполнение биопсии у больных хроническим лимфолейкозом, моноклональным В-клеточным лимфоцитозом, острыми лейкозами, при лимфоцитозе инфекционной (ВИЧ, вирус Эпштейна-Барр [EBV], цитомегаловирус [CMV], коклюш, вирусные гепатиты, токсоплазмоз и др.) или другой этиологии (поствакцинальный, лекарственная реакция, курение, тимома, «стрессорный» лимфоцитоз).

Диагноз лимфомы устанавливают на основании морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного или операционного материала. В части случаев необходимо проведение молекулярно-биологических и генетических тестов. Цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов является дополнительным методом исследования и не может служить достаточным основанием для диагноза лимфомы и ее нозологической верификации.

При первичном обследовании пациента во всех случаях проводится гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала инцизионной или эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала при обязательном предоставлении врачу-патологоанатому выписки из амбулаторной карты/истории болезни пациента. Пунктировать лимфатические узлы для аспирации клеточной взвеси не следует. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах, тяжесть состояния пациента) при обосновании невозможности выполнения эксцизионной биопсии (отраженном в медицинской документации), объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью пистолетной («кор»-) биопсии. Пригодным для исследования является биоптат диаметром не менее 16 G, при длине опухолевого инфильтрата в ткани не менее 1,5 см. Объем иммуногистохимического исследования определяет врач-патологоанатом при гистологическом изучении материала. Разделение материала между различными лабораториями категорически недопустимо. Протокол морфологического и иммуногистохимического исследования должен содержать:

1. макроскопическое описание материала, присланного для исследования; при исследовании готовых блоков и микропрепаратов в протоколе должны быть указаны количество и идентификационные номера всех присланных объектов;
2. гистологическое описание лимфомы с указанием типа роста (диффузный, нодулярный и т. п.), характеристики клеточного состава (мелкие, крупные клетки, полиморфный состав, анапластическая, бластная/бластоидная морфология, наличие многоядерных форм, характеристика ядер), наличия реактивных и резидуальных компонентов;
3. результаты иммуногистохимического исследования с указанием использованных антител и подробностей окрашивания, указывающих на специфический характер реакции (например, окрашивание ядер в реакциях с антителами к TdT, BCL-6, Cyclin D1; цитоплазмы – в реакциях на CD79a; гранулярная цитоплазматическая реакция - цитотоксические молекулы; окрашивание цитоплазмы или мембраны - в реакциях с антителами к CD3, тяжелым или легким цепям иммуноглобулинов; мембраны – в реакциях на CD20, CD10), интенсивность, особенности иммуногистоархитектоники. Представление результатов иммуногистохимических тестов только в виде «крестов» («плюсов») и перечня антител недопустимо;
4. патоморфологическое заключение, сформулированное в соответствии с действующей редакцией классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2017 г.).

Обязательным компонентом определения распространенности опухолевого процесса (стадии) является гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. В процессе первичного обследования рекомендуется выполнять биопсию билатерально.

Морфологическое исследование пунктата костного мозга не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата. Для детей с лимфобластными лимфомами, лимфомой Беркитта для стадирования необходимо провести костномозговую пункцию из 4 точек – передние и задние гребни подвздошных костей; стеральная пункция не используется.

При наличии в общем анализе крови или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или клеток с бластной морфологией в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях необходимо выполнить иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Проточная цитометрия позволяет быстро провести дифференциальную диагностику опухолевого и реактивного лимфоцитоза, что важно для определения дальнейшей тактики обследования пациента. Материалом для анализа методом проточной цитометрии могут служить клетки крови, костного мозга, выпотных жидкостей, бронхоальвеолярного смыва, ликвора, гомогенизированные образцы тканей (селезенка, лимфатические узлы и т. д.), клеточная суспензия, полученная при аспирационной тонкоигольной пункции лимфатических узлов.

При определении стадии опухолевого процесса может потребоваться биопсия других очагов поражения, если нельзя исключить их опухолевую природу другими способами.

При рецидиве или прогрессировании заболевания обязательно выполнение повторной биопсии и морфологического исследования пораженных лимфатических узлов или экстранодальных очагов. Повторная биопсия также показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии, за исключением случаев негативных по результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-негативных) резидуальных образований при лимфоме Ходжкина (ЛХ). Проведение повторной биопсии патологического очага является обязательным при первично-резистентном течении или рецидиве заболевания в целях подтверждения диагноза или верификации опухолевой трансформации, а также исключения второй опухоли, инфекционного процесса.

Повторная аспирация и трепанобиопсия костного мозга выполняются для плановой оценки результатов лечения и при появлении клинически немотивированных цитопении и лихорадки. Аспират костного мозга может быть информативен для оценки регенерации и диспластических изменений миелопоэза. У больных с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не всегда информативно.

Лимфома Ходжкина

ЛХ — это В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. К опухолевой популяции ЛХ относят клетки Ходжкина, клетки Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки. Традиционно выделяют классическую ЛХ и нодулярную ЛХ с лимфоидным преобладанием.

Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты: вариант с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением.

Все варианты классической ЛХ характеризуются одинаковым иммунофенотипом: CD30 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), CD15 (dot-like, мембранная, цитоплазматическая реакция), PAX-5 (слабая ядерная реакция по сравнению с В-клетками реактивного микроокружения). В опухолевых клетках может обнаруживаться вирус Эпштейна-Барр (LMP1/EBER).

Экспрессия CD15 отмечается примерно в 85% случаев ЛХ, PAX-5 — в 95% случаев. При отсутствии экспрессии CD30 диагноз ЛХ сомнителен и требует углубленного иммуногистохимического исследования.

Опухолевые клетки в части случаев экспрессируют пан-В-клеточный маркер CD20 (гетерогенная по интенсивности мембранная реакция), CD19 (мембранная реакция); экспрессия опухолевыми клетками CD45 и CD3 отсутствует. Дополнительным признаком, позволяющим отличить ЛХ от

диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), является отсутствие экспрессии CD79a, BCL-6, В-клеточного транскрипционного фактора BoB.1 (в части случаев наблюдается слабая ядерная реакция в отдельных опухолевых клетках).

При установлении диагноза классической ЛХ необходимо указать гистологический вариант и особенности иммунофенотипа (экспрессия CD20, EBV) (см. табл. 1). Иммуногистохимической верификации подлежат все случаи ЛХ.

Нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием отличается от классической ЛХ по клиническим и иммуноморфологическим характеристикам. Опухолевые (LP-)клетки одинаково интенсивно экспрессируют CD20, PAX-5, Oct-2 и другие В-клеточные антигены, их окружают розетки из CD3+, CD57+, PD1+ T_Н -лимфоцитов. Экспрессия CD30 и CD15 на опухолевых клетках отсутствует.

Согласно новой редакции классификации ВОЗ 2017 г., случаи ЛХ с наличием морфологических и иммунофенотипических признаков как классической ЛХ, так и нодулярной ЛХ с лимфоидным преобладанием, следует относить к классической ЛХ, богатой лимфоцитами.

Таблица 1

Морфологическая классификация ЛХ
ВОЗ, 2017 г.

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА	ВАРИАНТЫ	ИММУНОФЕНОТИП ОПУХОЛЕВОГО СУБСТРАТА
Классическая лимфома Ходжкина	<ul style="list-style-type: none"> • с нодулярным склерозом, типы I и II; • смешанно-клеточный; • богатый лимфоцитами; • с лимфоидным истощением. 	CD30+, CD15+, CD20-/ (экспрессия в 20–40% случаев), CD45-, PAX-5+ (слабо), BoB.1-, Oct-2- (или окрашивание в части клеток)-
Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием		CD20+, CD45+, CD30- (экспрессирован в единичных случаях), CD15-, Oct-2+ (очень ярко), BoB.1+, BCL-6+, J-chain+

Лимфома из малых лимфоцитов

Гистологический диагноз лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ; синоним: лимфоцитарная лимфома) устанавливается при наличии диффузного лимфоидного пролиферата из мономорфных клеток небольшого размера с округлыми ядрами, комковатым хроматином, в зависимости от условий фиксации, – без/с неотчетливыми ядрышками, с тонкостенными сосудами капиллярного/венулярного типа; обычно разрозненно расположены крупные клетки с морфологией параиммунобластов, иногда присутствуют псевдофолликулы (пролиферативные центры).

При иммуногистохимическом исследовании лимфоидный пролиферат характеризуется экспрессией CD20 (гетерогенная по интенсивности, преимущественно слабая мембранная реакция),

CD79a, IgM, ядерной экспрессией PAX-5, LEF1 (ядерная реакция), коэкспрессией CD5 (мембранная реакция) и CD23 (мембранная реакция), CD43 при отсутствии экспрессии CD10, BCL-6, Cyclin D1. Экспрессия LEF1 более интенсивна в клетках пролиферативных центров, в клетках с морфологией пролимфоцитов. Для клеток пролиферативных центров характерна более интенсивная экспрессия CD20, IgM, LEF1, иногда часть клеток псевдофолликулов (пролиферативных центров) экспрессирует Cyclin D1 – слабая ядерная реакция, без t(11;14). Индекс пролиферативной активности Ki-67 – невысокий, обычно составляет 5-15% в зонах диффузного мелкоклеточного инфильтрата. При иммуногистохимическом исследовании на парафиновом материале может отсутствовать экспрессия CD5 (до 20-25% случаев). Экспрессией BCL-2 характеризуются все варианты мелкоклеточных В-клеточных лимфом, коэкспрессия IgM и IgD характерна для ЛМЛ и лимфомы из клеток мантии (ЛКМ).

Лимфоплазмочитарная лимфома/ макроглобулинемия Вальденстрема

Лимфоплазмочитарная лимфома (ЛПЛ) – это В-клеточная опухоль, образованная мелкими лимфоцитоподобными клетками, лимфоидными клетками с плазмочитарной дифференцировкой, плазматическими клетками, нередко с вовлечением костного мозга. Морфологически ЛПЛ и макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) имеют идентичный опухолевый субстрат. МВ характеризуется лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга и лимфоидной ткани с моноклональной секрецией IgM. Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, отсутствие выраженной лимфаденопатии при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-парапротеина. При установлении диагноза МВ должны присутствовать следующие признаки:

1. моноклональный IgM (независимо от уровня парапротеина);
2. инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, лимфоплазмочитоидными клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).

Иммунофенотип клеток ЛПЛ идентичен иммунофенотипу клеток лимфомы из клеток маргинальной зоны (ЛМЗ): CD20+, CD19+, CD22+, sIgM+/IgA/IgG. При ЛПЛ в лимфатических узлах чаще, чем при нодальной лимфоме маргинальной зоны, можно иммуногистохимически выявить рестрикцию легких цепей, экспрессию IgM, IgA (цитоплазматическая, мембранная реакция), редко - IgG. Экспрессия CD5, CD10, CD23 не исключает диагноза ЛПЛ/МВ – такой фенотип встречается в 10-20% наблюдений. При дифференциальной диагностике с лимфомой маргинальной зоны, протекающей с секрецией М-парапротеина и имеющей сходный иммунофенотип, учитываются результаты молекулярно-генетического исследования (мутация MYD88 в >90% и мутация CXCR4 в 30% наблюдений ЛПЛ).

Лимфомы из клеток маргинальной зоны.

Группа ЛМЗ включает в себя следующие типы: нодальная ЛМЗ, экстранодальная ЛМЗ из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома), ЛМЗ селезенки.

ЛМЗ представляют собой В-клеточные лимфомы с нодулярным, интрафолликулярным, маргинальным, диффузным, внутрисинусным типами роста. Клеточный состав полиморфный: встречаются клетки типа малых лимфоцитов, центроцитоподобные, лимфоидные клетки с признаками плазмочитарной дифференцировки, зрелые плазматические клетки, разрозненно расположенные крупные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов; при экстранодальной локализации нередко присутствуют скопления опухолевых клеток с морфологией моноцитоподобных В-клеток.

Иммуногистохимически диагноз ЛМЗ устанавливается путем исключения других вариантов мелкоклеточных В-клеточных лимфом и требует использования широкой панели антител. Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, в частности CD20 (интенсивная мембранная экспрессия). В целом иммунофенотип нодальных и экстранодальных В-клеточных ЛМЗ идентичен: CD20+, CD19+, CD22+, CD5-, CD10-, CD23-, BCL-2+/-, BCL-6-, MUM.1 -/+ (слабая ядерная экспрессия в лимфоидных клетках опухолевого инфильтрата). В сложных случаях при преобладании диффузного роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD38 (как правило, отсутствует) и CD44 (часто присутствует). Резидуальные зародышевые центры фолликулов с признаками колонизации визуализируются с помощью антител к CD10, BCL-6, CD23 (сеть фолликулярных дендритических клеток). При ЛМЗ селезенки может наблюдаться коэкспрессия CD5 (до 20% случаев). «Уникальный» диагностический маркер для ЛМЗ отсутствует. В классификации ВОЗ 2017 г. в иммуногистохимическую панель включены антитела к MNDA, однако экспрессия этого маркера может наблюдаться и при некоторых нодальных В-клеточных мелкоклеточных лимфомах.

Трансформация в ДВКЛ устанавливается при наличии крупноочаговых скоплений крупных клеток с морфологией центробластов/иммунобластов.

Фолликулярная лимфома

При фолликулярной лимфоме (ФЛ) гистологическое заключение должно учитывать клеточный состав опухолевых инфильтратов и характер роста опухоли. Согласно классификации ВОЗ 2017 г., цитологические типы 1 и 2 (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа при увеличении 400х) необходимо объединять. Большинство ФЛ относятся к 1-2 цитологическому типу. Реже (20%) встречается третий цитологический тип, который, в свою очередь, подразделяется на 3А (с присутствием центроцитов) и 3В (фолликулоподобные/нодулярные структуры, сформированные, среднего размера и крупными лимфоидными клетками с округло-овальными и многодольчатыми ядрами с морфологией центробластов). При гистологическом исследовании может быть выявлена гетерогенность опухоли: наличие участков ФЛ 1-2 цитологического типа и ФЛ 3 типа в различных соотношениях, и/или фокусов ДВКЛ (признаки трансформации). В таких случаях следует указывать долю площади опухоли, приходящуюся на ФЛ того или иного цитологического типа и ДВКЛ (в процентах). ФЛ 3В не может содержать полей крупных клеток с диффузным ростом, в этих случаях заключение следует формулировать как сочетание ФЛ 3В и ДВКЛ.

В гистологическом заключении необходимо также описывать характер роста опухоли: фолликулярный/нодулярный (опухолевые фолликулы занимают более 75% площади лимфатического узла), нодулярно-диффузный (25%-75%) и преимущественно диффузный тип роста (менее 25%). Диффузный вариант ФЛ характерен для ФЛ паховых лимфатических узлов, протекающей с *del1p/mutTNFRSF14* при отсутствии *t(14;18)*. Эта опухоль обычно экспрессирует CD23.

ФЛ – В-клеточная лимфома с иммунофенотипом CD20+, BCL-6+, CD10+/-, BCL-2+, CD5-, CD23-/+, Cyclin D1-. В небольшой части случаев в клетках ФЛ BCL-2 не выявляется. Иногда это связано с наличием дефектной молекулы BCL-2, ее обнаружение возможно при использовании спектра клонов антител к BCL-2 (например, E17). При ФЛ 1-2 цитологического типа с преобладанием диффузного роста, а также при ФЛ 3 цитологического типа экспрессия CD10 может отсутствовать, что нередко сочетается с отсутствием экспрессии BCL-2. В этих случаях обычно дополняют диагностическую панель антител другими маркерами герминальной (фолликулярной) дифференцировки, например, HGAL (GCET2). При ФЛ 3 цитологического типа может присутствовать экспрессия MUM.1. Индекс пролиферативной активности Ki-67 при ФЛ 1-2 цитологического типа обычно не превышает 20%; Ki-67 >30% ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. При ФЛ 3 цитологического типа пролиферативный индекс может достигать 70-80%.

Для подтверждения диагноза ФЛ целесообразно цитогенетическое/FISH исследование для выявления *t(14;18)* или реаранжировки *BCL-2*. Вместе с тем, в около 10% ФЛ *t(14;18)* не выявляется.

Примерно в 1/3 случаев ФЛ отмечается трансформация в ДВКЛ, редко – в плазмобластную лимфому, В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, ассоциированную с реаранжировкой *MYC*, *BCL-2*, В-лимфобластную лимфому.

ФЛ «детского» типа представляет собой ФЛ 3 цитологического типа (3А/3В, бластоидный вариант), характеризуется иммунофенотипом CD10+/-, BCL-6+ без экспрессии BCL-2 и MUM1, без реаранжировок *BCL-2* и *IRF4*, встречается у детей/подростков или молодых взрослых с преобладанием пациентов мужского пола, характеризуется I (реже II) клинической стадией, протекает с изолированной периферической лимфаденопатией (чаще шейные лимфатические узлы), может вовлекать кольцо Вальдейера.

ФЛ яичек чаще встречается у детей, иногда – у взрослых, характеризуется экспрессией CD10, BCL-6 при отсутствии BCL-2 и реаранжировки *BCL-2*, по клеточному составу представлена, как правило, 3 цитологическим типом.

ФЛ «дуоденального типа» диагностируется в тонкой, чаще 12-перстной, кишке, представлена ФЛ 1-2 цитологического типа с нодулярным ростом, протекает с вовлечением собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы, характеризуется иммунофенотипом: CD10+, BCL-2+, BCL-6+/-.

Лимфома, представленная крупными клетками с морфологией центробластов, с нодулярными/диффузными или нодулярно-диффузными участками опухолевого роста, мономорфной экспрессией MUM.1 и реаранжировкой *IRF4*, согласно классификации ВОЗ 2017 г., должна быть отнесена к крупноклеточной В-клеточной лимфоме с реаранжировкой *IRF4*. Эта лимфома характеризуется клинической картиной, сходной с ФЛ «детского типа».

Лимфома из клеток мантии

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) – это В-клеточная лимфома из мелких клеток, как правило с агрессивным течением. При гистологическом исследовании необходимо учитывать клеточный состав и характер роста опухоли. При «классическом» цитологическом варианте (>80% случаев) опухолевый субстрат представлен клетками мелких и средних размеров с узкой цитоплазмой и ядрами неправильной формы. По форме ядер и структуре хроматина клетки близки к центроцитам. Крупные клетки отсутствуют. Реже встречается полиморфный/бластоидный вариант, в этом случае клетки имеют различные, в т. ч. крупные размеры или напоминают лимфобласты.

Различают нодулярный (в т. ч. мантийный), диффузно-нодулярный и диффузный типы роста опухоли. При мантийном росте опухоль замещает мантийную зону фолликулов, центр которых представлен реактивной популяцией клеток.

Иммунофенотип ЛКМ в большинстве случаев характеризуется интенсивной экспрессией В-линейных антигенов (в т. ч. CD20), CD5, CD43, отсутствием CD10 и CD23. В части случаев наблюдается экспрессия CD38. При проточной цитометрии обнаруживается экспрессия FMC7, а CD200 отсутствует (дифференциальный диагноз с хроническим лимфолейкозом); кроме того, в ряде случаев клетки слабо экспрессируют CD23. Опухоль характеризуется транслокацией t(11;14), которая имеет патогенетическое значение, т. к. обуславливает экспрессию Cyclin D1 (ядерная реакция). В редких случаях ЛКМ указанная транслокация отсутствует, тем не менее опухоли имеют характерный для ЛКМ профиль экспрессии генов. Основным диагностическим маркером, позволяющим Cyclin D1-негативные варианты отнести к ЛКМ, является гиперэкспрессия SOX11 в опухолевых клетках (клон MRQ-58, ядерная реакция).

В 85-90% случаев опухоль имеет агрессивное течение с обширным вовлечением в опухолевый процесс лимфатических узлов и экстранодальных тканей. В 10-15% случаев течение опухоли индолентное, в таких наблюдениях обычно отсутствует экспрессия SOX11, но обнаруживаются соматические мутации в генах *IgVH*. Часто отмечается спленомегалия и умеренный лейкоцитоз. По клиническому течению индолентный вариант ЛКМ напоминает хронический лимфолейкоз без выраженной лимфаденопатии и вовлечения экстранодальных органов («лейкемическая не-нодальная ЛКМ»).

Во всех иммунологически сомнительных случаях (например, отсутствие CD5, наличие CD23 или слабая экспрессия CD20) целесообразно выполнять цитогенетическое исследование для определения

t(11;14). Прогноз зависит от цитологического варианта опухоли (хуже при плеоморфном/бластоидном типе) и пролиферативного индекса (по Ki-67, пороговое значение – 30%).

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

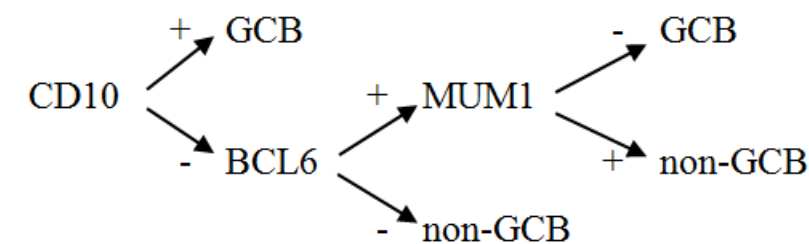
Морфологический субстрат ДВКЛ представлен центробластами, иммунобластами, клетками с многодольчатыми ядрами, клетками с полиморфными/анаплазированными ядрами в различных количественных соотношениях, что определяет морфологический вариант опухоли: центробластный, иммунобластный (>90% опухолевых клеток с морфологией иммунобластов), анапластический.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов CD20, CD19, CD79a, PAX-5 (мономорфная интенсивная ядерная экспрессия), CD45 и отсутствием экспрессии CD3. CD30 (мембранная +/- dot-like реакция) может быть экспрессирован частью опухолевых клеток. CD5-позитивная ДВКЛ встречается примерно в 10% наблюдений. В этих случаях необходимо иммуногистохимическое исследование с антителами к Cyclin D1 для исключения полиморфноклеточного/бластоидного варианта лимфомы из клеток мантии. Вместе с тем, до 20% ДВКЛ могут экспрессировать Cyclin D1 (часть опухолевых клеток, слабая по интенсивности ядерная реакция).

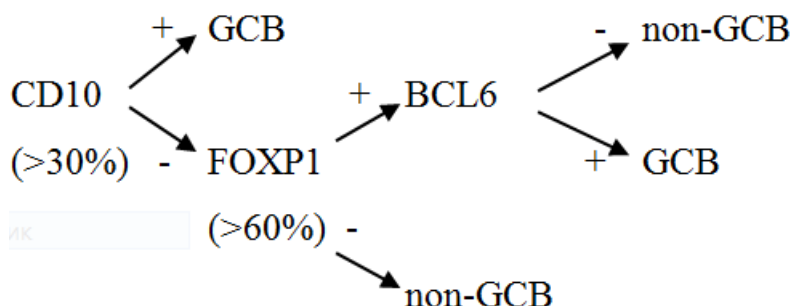
ДВКЛ, как правило, характеризуется высокой митотической и пролиферативной активностью. Индекс пролиферации (по Ki-67) колеблется в широком диапазоне от 40% до 90%, в отдельных наблюдениях превышает 90%.

Изучение профиля экспрессии генов позволяет идентифицировать молекулярные подтипы ДВКЛ, что может иметь прогностическое значение: благоприятным признается GCB (герминоклеточный) подтип, неблагоприятным – ABC подтип (из активированных В-клеток). С помощью иммуногистохимического алгоритма с использованием суррогатных маркеров CD10, BCL-6, MUM.1 (алгоритм Hans, 2004; рис. 1) или CD10, BCL-6, FOXP1 (алгоритм Visco-Young, 2012; рис. 2) могут быть выделены иммуногистохимические подгруппы ДВКЛ (GCB и non-GCB типы), коррелирующие с профилем экспрессии генов.

Диагностический алгоритм Hans, 2004



Диагностический алгоритм Visco-Young, 2012



Для выявления случаев ДВКЛ с неблагоприятным прогнозом, требующих интенсификации терапии, классификация ВОЗ рекомендует исследовать наличие/отсутствие коэкспрессии с-Мус (учитывается при окрашивании более 40% клеток) и BCL-2 (более 50% клеток).

В диагностический алгоритм целесообразно включить определение перестройки гена *MYC*: ДВКЛ с реаранжировкой *MYC* встречается приблизительно в 10% случаев.

Если ткань опухоли, имеющая структуру ДВКЛ, содержит очаги некроза, участки ангиоцентрического роста, крупные одно-, двоядерные клетки с крупными ядрышками, напоминающие клетки Ходжкина и Рид-Штернберга, признаки плазмоцитоидной дифференцировки, необходимо включить в спектр дифференциальной диагностики EBV-позитивную ДВКЛ. Рекомендуется использовать панель маркеров: CD20, CD30, EBV-LMP, однако диагностика этой лимфомы часто невозможна без выявления малых РНК EBV - EBER (методом гибридизации *in situ*). При EBV+ ДВКЛ практически все крупные опухолевые клетки (>90%) мономорфно экспрессируют EBER (ISH).

В целом, в спектре ДВКЛ (по классификации ВОЗ 2017 г.) опухолевый пролиферат с морфологией центробластов и/или иммунобластов может соответствовать по крайней мере 13 нозологическим формам лимфом:

- ДВКЛ, неутонченная;
- ДВКЛ, богатая Т-клетками и/или гистиоцитами;

- первичная кожная ДВКЛ, leg type;
- первичная ДВКЛ ЦНС;
- фибрин-ассоциированная ДВКЛ;
- ДВКЛ, ассоциированная с хроническим воспалением;
- ДВКЛ, EBV+, неуточненная;
- плазмобластная лимфома;
- В-клеточная крупноклеточная лимфома, ALK+;
- внутрисосудистая В-клеточная крупноклеточная лимфома;
- первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная крупноклеточная лимфома;
- ДВКЛ, HHV+, неуточненная;
- В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с реаранжировками *MYC* и *BCL-2* и/или *BCL-6*.

Нозологическая форма устанавливается с учетом клинико-анамнестических данных, локализации опухолевого поражения, на основе детального морфологического, расширенного ИГХ-исследования, с использованием в ряде случаев молекулярных тестов.

Лимфома Беркитта

Лимфома Беркитта (ЛБ) представляет собой В-клеточную лимфому с диффузным ростом мономорфных клеток среднего размера с округлыми ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, выраженными морфологическими признаками апоптоза. Типична картина «звездного неба» (макрофаги с фрагментами апоптозных телец в цитоплазме).

Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD10+, CD38+, BCL-6+, BCL-2-, CD44-, TdT-, CD3-, EBER (ISH)-/+. Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток (по Ki-67) приближается к 100%. В редких случаях часть опухолевых клеток слабо экспрессирует BCL-2 (цитоплазматическая реакция). Экспрессия MUM.1 (ядерная реакция) часто ассоциирована с наличием инфекции ВИЧ и EBV.

Диагноз ЛБ требует обязательного проведения цитогенетического/FISH исследования для выявления транслокации *c-myc/IgH*, и исключения реаранжировок генов *BCL-2*, *BCL-6*.

Признаком, свидетельствующим о высокой вероятности реаранжировки гена *c-myc*, является экспрессия белка с-MYC (клон Y69/EP121) в 100% опухолевых клеток с интенсивным ядерным окрашиванием.

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности встречается в виде

1. В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности с реаранжировками *MYC*, *BCL-2* и/или *BCL-6*
2. В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности, неуточненной

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности в классификации ВОЗ 2017 г. заменила «В-клеточную лимфому, неклассифицируемую, занимающую промежуточное положение между ДВКЛ и ЛБ».

В отличие от классификации ВОЗ 2008 г., из этой группы исключены ФЛ с трансформацией в В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с реаранжировками *MYC*, *BCL-2*, а также лимфобластная лимфома, TdT+ с реаранжировками *MYC*, *BCL-2*.

Диагностика В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности с реаранжировками *MYC*, *BCL-2* и/или *BCL-6* невозможна без выявления указанных реаранжировок. Необходимо учитывать, что изолированная реаранжировка *MYC* является одним из диагностических признаков ЛБ, а также может встречаться при других лимфомах: ДВКЛ (5-10% наблюдений), плазмобластной лимфоме (примерно в 50%), В-лимфобластной лимфоме TdT+.

Субстрат этой опухоли может напоминать ЛБ, иметь черты ЛБ и ДВКЛ, может иметь бластоидный вид, напоминая бластоидный вариант ЛКМ или лимфобластную лимфому, а также соответствовать ДВКЛ. Диагностические иммунофенотипические признаки отсутствуют.

Опухоли с морфологическими/иммунофенотипическими чертами лимфомы Беркитта и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы («промежуточного типа») или с бластоидной морфологией, но без указанных реаранжировок классифицируются как В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности, неуточненные (NOS).

Если опухоль имеет «промежуточную» морфологию, но полностью соответствует иммунофенотипу и генотипу ЛБ, она диагностируется как ЛБ.

Лимфома из [с иммунофенотипом] периферических Т-лимфоцитов, неуточненная

Лимфома из периферических Т-лимфоцитов, неуточненная (ПТКЛн) представляет собой группу неходжкинских лимфом различного гистологического строения, не обладающих специфическими признаками, которые позволили бы отнести эти опухоли к любой иной из форм Т-клеточных лимфом, перечисленных в классификации ВОЗ 2017 г. Эпитет «неуточненная» подчеркивает отсутствие специфических гистологических и иммунофенотипических характеристик. Гистологическое строение ПТКЛн и клеточный состав довольно разнообразны. В опухолевом пролиферате чаще всего преобладают клетки среднего и крупного размера с ядрами неправильной формы, хроматин бывает мелкодисперсным или гиперхромным, в крупных клетках заметны ядрышки. В части наблюдений

основную массу составляют лимфоидные клетки мелкого размера. Гетерогенность пролиферата обусловлена, как правило, выраженным реактивным микроокружением (в том или ином количестве присутствуют эозинофильные гранулоциты, плазматические клетки, эпителиоидные гистиоциты).

В подавляющем большинстве случаев ПТКЛн имеет иммунофенотип CD4+/CD8-, варианты с CD4-/CD8+, CD4+/CD8+, CD4-/CD8- встречаются реже. Часто отмечается aberrантная утрата одного или нескольких пан-Т-клеточных антигенов (CD2, CD3, CD5, CD7). Может встречаться цитотоксический фенотип (TIA-1, перфорин, гранзим В). Обычно экспрессирован β -рецептор Т-лимфоцитов (β F1) в отличие от $\gamma\delta$ Т-клеточных лимфом и NK-клеточных лимфом. В некоторых случаях часть опухолевых лимфоцитов экспрессирует CD30 (<80%), исключительно редко в сопровождении CD15+, что может создать трудности дифференциальной диагностики с классической ЛХ, или анапластической крупноклеточной лимфомой (АККЛ), ALK+ или ALK- с коэкспрессией CD15 и CD30.

С учетом особенностей гистоархитектоники, клеточного состава и иммунофенотипа опухолевых клеток выделяют варианты:

1. лимфоэпителиоидную лимфому (лимфома Леннерта) – в опухолевом пролиферате присутствуют многочисленные эпителиоидные гистиоциты, образующие кластеры, опухолевые Т-клетки обычно CD8+.
2. Первичную EBV+ нодальную Т- или NK-клеточную лимфому

В большинстве случаев гены Т-клеточных рецепторов клонально перестроены.

Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома и другие лимфомы с фенотипом фолликулярных Т-хелперов

Неопухолевым аналогом ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (АИТЛ) считается субпопуляция Т-лимфоцитов с фенотипом Т-хелперов фолликулярного центра (Т_{ФН}). Наряду с Т-клеточными антигенами они экспрессируют маркеры, характерные для В-лимфоцитов из центра размножения фолликулов — BCL6 и CD10. Биологическая роль Т_{ФН} заключается в выработке хемокинов/рецепторов (CXCL13 и CXCR5), индуцирующих пролиферацию фолликулярных дендритических клеток и миграцию В-лимфоцитов в лимфатический узел за счет усиления их адгезии к эндотелию венул, что облегчает прохождение В-лимфоцитов через сосудистую стенку.

АИТЛ характеризуется полным или частичным стиранием рисунка строения лимфатического узла. Гистологическое строение АИТЛ представлено тремя морфологическими вариантами. В первом варианте (ранняя стадия АИТЛ) опухолевые клетки окружают гиперплазированные фолликулы с хорошо сформированными центрами размножения, но часто без различимой зоны мантии. Во втором варианте (интерфолликулярный рост) сохраняются заметные остатки фолликулов с проявлениями регрессии, опухолевые клетки занимают паракортикальную зону, что приводит к ее расширению. Полное или почти полное стирание рисунка строения лимфатического узла в результате вытеснения

опухолевым пролифератом фолликулов характерно для третьего (диффузного) варианта гистологического строения АИТЛ.

Опухолевый пролиферат имеет полиморфный характер и состоит из Т-клеток мелкого и среднего размера, обычно имеющих светлоокрашенную или оптически пустую цитоплазму с четкими границами. Опухолевые лимфоидные клетки малочисленны (<10%) по сравнению с реактивным микроокружением: Т-клетками, эозинофильными гранулоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками; характерна пролиферация фолликулярных дендритических клеток (хорошо визуализируется с помощью антитела к CD21, иногда следует дополнительно использовать антитела к CD23 или CD35), встречаются малочисленные иммунобласты. Типичным гистологическим признаком является пролиферация посткапиллярных венул, которые образуют древовидную сеть.

Опухолевые клетки экспрессируют CD3, CD4, а также CD10, BCL-6, CD279 (PD-1), CXCL13, CD278 (ICOS), т. е. имеют иммунофенотип, характерный для T_{FH} (необходима экспрессия минимум двух из пяти перечисленных маркеров T_{FH}). Крупные активированные клетки с морфологией центробластов/иммунобластов, входящие в состав реактивного микроокружения опухоли, имеют В-клеточный фенотип и могут содержать EBV. В редких случаях эти клетки становятся источником трансформации в EBV-позитивную В-клеточную крупноклеточную лимфому.

Фолликулярная Т-клеточная лимфома характеризуется нодулярным/фолликулярным типом роста довольно однообразного пролиферата из лимфоидных клеток средних размеров, чем создает большое сходство с фолликулярными В-клеточными лимфомами. Другой вариант строения фолликулярной Т-клеточной лимфомы имеет сходство с прогрессивно трансформированными фолликулами в лимфатическом узле. Фенотип опухолевых лимфоцитов соответствует T_{FH}: CD3, CD4, CD10, BCL-6, CD279 (PD-1), CXCL13, CD278 (ICOS). От АИТЛ отличается отсутствием как пролиферирующих венул с высоким эндотелием, так и развитой сети фолликулярных дендритических клеток за пределами фолликулов. Есть описания случаев с несколькими биопсиями, выполненными в разное время, где строение опухоли за время наблюдения меняется с фолликулярной Т-клеточной лимфомы на типичную АИТЛ и наоборот.

Часть лимфом, которые ранее считались лимфомами с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненными, имеют фенотип T_{FH} и некоторые черты строения АИТЛ. В первую очередь это относится к росту опухолевого пролиферата в Т-зоне (морфологический эквивалент лимфомы Т-зоны), но без значительного неопухолевого реактивного компонента, разветвленных посткапиллярных венул и развитой сети фолликулярных дендритических клеток. Эти опухоли получили название лимфом с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов и в классификации ВОЗ 2017 г. определены как самостоятельная клинко-морфологическая (нозологическая) форма.

Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная

АККЛ, ALK-позитивная чаще всего образована крупными атипичными лимфоидными клетками с хорошо развитой цитоплазмой с перинуклеарным эозинофильным включением (в зоне Гольджи) и полиморфными ядрами, среди которых можно обнаружить бобовидные и подковообразные формы. Кроме «типичного» варианта АККЛ, ALK+ из крупных клеток, встречаются лимфо-гистиоцитарный, мелкоклеточный, ходжкиноподобный (напоминающий ЛХ с нодулярным склерозом), гипоклеточный варианты. На ранних стадиях заболевания опухоль поражает лимфатический узел частично, нередко отмечается рост опухолевых клеток в краевом и промежуточных синусах.

Важнейшим критерием диагностики АККЛ, ALK+ является интенсивная экспрессия CD30 на мембране и в зоне Гольджи крупных опухолевых клеток. Мелкие опухолевые клетки могут экспрессировать CD30 слабее или даже быть негативными. В опухолевых клетках выявляется один или более Т-клеточных антигенов – CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, хотя возможна утрата экспрессии части или даже всех этих антигенов. До 30-50% опухолей, по данным иммуногистохимического исследования, имеет «нулевой» фенотип. В клетках большинства АККЛ, ALK+ обнаруживается экспрессия EMA, CD25, CD43, цитотоксических молекул TIA-1, гранзима В и перфорина.

Экспрессия ALK происходит чаще всего в результате синтеза химерного белка ALK-NPM — продукта химерного гена, который образуется в результате транслокации участков хромосом 2 и 5. Локус p23 на хромосоме 2 кодирует киназу анапластической лимфомы (ALK), а локус q35 5-й хромосомы содержит ген нуклеофосмина (NPM1), кодирующий кислый фосфопротеин, который локализуется в ядре и в зоне расположения ядрышковых организаторов. Транслокация t(2;5) чаще всего сопровождается экспрессией ALK-протеина в ядре и цитоплазме крупных опухолевых клеток и ядрах мелких клеток. При других вариантах транслокации, когда партнером ALK при образовании химерного гена становятся другие гены, а не NPM1, в иммуногистохимических реакциях чаще всего окрашивается только цитоплазма или реже — цитоплазматическая мембрана.

Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная

Этот клинико-морфологический вариант Т-клеточной CD30-позитивной лимфомы отличается от АККЛ, ALK+ генетическими аномалиями, которые не затрагивают ген ALK, и отсутствием по этой причине экспрессии химерного ALK-протеина. Морфологическое строение и иммунофенотипические характеристики АККЛ, ALK+ и АККЛ, ALK- практически одинаковы. В классификации ВОЗ 2017 г. их считают самостоятельными нозологическими формами на основании существенных клинических отличий (медиана возраста пациентов с АККЛ, ALK- больше, клиническое течение более агрессивное). Некоторые генетические аномалии, встречающиеся в значительной части случаев АККЛ, ALK- (например, перестройки DUSP22 или TP63), никогда не обнаруживались при АККЛ, ALK+, хотя отмечены в некоторых случаях лимфомы из периферических Т-лимфоцитов, неуточненной АККЛ, ALK- с перестройкой TP63 имеют плохой прогноз, в случаях с перестройкой DUSP22 прогноз хороший, а при отсутствии этих перестроек прогноз промежуточный.

Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип

НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип – опухоль, аналогом которой считают активированные НК-клетки или цитотоксические Т-лимфоциты. Название «назальный тип» обусловлено частой первичной локализацией опухоли в срединных структурах лицевого черепа. Опухоль также часто поражает кожу, легкие, тонкую кишку, почки. Лимфома характеризуется диффузным ростом, нередко в сочетании с ангиоцентрическим (инфильтрация сосудистой стенки) и ангиодеструктивным (разрушение сосудов) компонентами. Поражение кровеносных сосудов приводит к массивным ишемическим некрозам ткани опухоли. Эти морфологические особенности могут привести к ошибочной диагностике гранулематоза с полиангиитом. Опухоль характеризуется экспрессией CD2, CD3 (клон ε, цитоплазматическая), CD56+/-, TIA-1+, гранзим В+, перфорин+; отсутствует экспрессия CD4, CD5, CD8, CD16, CD57. Для опухоли типична ассоциация с EBV. Обнаружение вируса методом гибридизации in situ (CISH EBER) в большинстве опухолевых клеток необходимо для диагноза этой лимфомы. Иммуногистохимическое исследование экспрессии антигена латентного мембранного протеина вируса Эпштейна-Барр LMP-1 недостаточно, поскольку в клетках НК/Т-клеточных лимфом назального типа этот белок обычно отсутствует.

Т-клеточные лимфомы с преимущественным поражением кишечника

Категоризация Т-клеточных лимфом с преимущественным поражением тонкой кишки претерпела изменения в классификации ВОЗ 2017 г. Как самостоятельные нозологические формы в ней рассматриваются Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (ЭАТЛ), и мономорфная эпителиотропная интестинальная Т-клеточная лимфома (МЭИТЛ). Последняя ранее обозначалась как ЭАТЛ 2-го типа.

ЭАТЛ — опухоль из интраэпителиальных Т-лимфоцитов с преимущественным поражением тонкой кишки. Она встречается у пациентов с целиакией, отличается агрессивным течением и плохим прогнозом. При макроскопическом исследовании обычно обнаруживаются многочисленные изъязвленные узлы и бляшки на слизистой оболочке кишки, стриктуры и реже — объемные экзофитные образования. Часто поражены брыжейка и лимфатические узлы в ней.

Гистологически ЭАТЛ представляет собой полиморфный пролиферат с большим количеством крупных клеток с округлыми или неправильной формы ядрами, часто везикулярного типа, и хорошо выраженными ядрышками. Цитоплазма опухолевых клеток довольно широкая, бледно окрашенная. Характерны ангиоцентрический и ангиоинвазивный рост и, как следствие, возникновение распространенных зон некроза, обнаруживается значительная примесь клеток реактивного происхождения (Т-клеток, гистиоцитов, эозинофильных лейкоцитов). Опухолевые лимфоидные клетки обычно CD3+, CD5-, CD7+, CD4-, CD8-/+ , CD56- и CD103+, экспрессируют цитотоксические молекулы (TIA-1, гранзим В, перфорин). Варианты крупноклеточного строения почти всегда CD30+.

МЭИТЛ не имеет определённой связи с целиакией. Эта лимфома чаще поражает тощую кишку, чем подвздошную, может распространяться на желудок (5% случаев). Опухоль представляет собой мономорфный пролиферат из клеток мелких и средних размеров, с округлыми ядрами, содержащими конденсированный хроматин и незаметные ядрышки. Цитоплазма умеренно широкая, светлая. Фенотип характеризуется экспрессией CD3, CD8, CD56 и отсутствием CD5. Из цитотоксических молекул обнаруживается TIA-1, а гранзим В и перфорин выявляются непостоянно. Чувствительным и специфичным маркером с ядерной экспрессией в клетках МЭИТЛ является МАТК.

Т-клеточные лимфомы желудочно-кишечного тракта, диагностические характеристики которых не соответствуют ЭАТЛ или МЭИТЛ, получили название «Т-клеточная интестинальная лимфома, неуточненная», с оговоркой, что это не определенная нозологическая форма, а диагностическое определение. Его применение может быть оправдано в некоторых ситуациях, например, когда биопсийный материал неадекватный или данные иммуногистохимического исследования неполные.

Индолентное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание желудочно-кишечного тракта — результат клональной пролиферации лимфоидных Т-клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, преимущественно - тонкой или толстой кишки (чаще). Лимфоидные клетки занимают собственную пластинку слизистой оболочки и подслизистую основу, но в эпителий не проникают. Лимфоидный инфильтрат чаще характеризуется иммунофенотипом: CD3+, CD8+, TIA+, гранзим В-, перфорин-. Течение процесса индолентное, но без ответа на цитостатическую терапию.

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз

Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз — опухоль с фенотипом зрелых посттимических Т-лимфоцитов, с агрессивным течением и плохим прогнозом. Субстратом опухоли являются клетки мелких и средних размеров с неразвитой базофильной цитоплазмой без гранул и ядрами округлой, овальной или неправильной формы, содержащими ядрышко. Опухолевые клетки обнаруживаются в костном мозге и периферической крови, характерен высокий лейкоцитоз ($>100 \times 10^9/\text{л}$), в котором более 90% составляют пролимфоциты. Характерны гепатоспленомегалия, умеренная лимфаденопатия, иногда поражение кожи. Иммунофенотипирование проводится с помощью проточной цитометрии и иммуногистохимического исследования. Опухолевые клетки экспрессируют CD3 (иногда отсутствует), CD2, CD5, CD7, TCL-1, экспрессии TdT и CD1a нет. Клетки чаще CD4-позитивны, возможна экспрессия CD8 и коэкспрессия CD4 и CD8. Клонально перестроены гены Т-клеточных рецепторов (TCR В и TCR G).

Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов

В мазках периферической крови нормальные и опухолевые большие лимфоциты с зернистыми азурофильными включениями в цитоплазме имеют одинаковый вид. Если количество больших гранулярных лимфоцитов в периферической крови превышает $2 \times 10^9/\text{л}$, то очень вероятно, что процесс имеет клональную природу. Примерно у 25-30% больных с Т-клеточным лейкозом из больших

гранулярных лимфоцитов количество опухолевых клеток в циркуляции не превышает $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Кроме периферической крови и костного мозга, обычно поражены печень и селезенка, редко — кожа, очень редко — лимфатические узлы.

Для диагноза, кроме дифференцированного подсчета лейкоцитов периферической крови и миелограммы, необходимо иммунофенотипирование с помощью проточного цитометра. Опухолевые гранулярные лимфоциты CD2+, CD3+, CD8+/CD4- (реже CD8-/CD4+ или CD8-/CD4-), CD16+, CD57+, снижена или утрачена экспрессия CD5 и/или CD7.



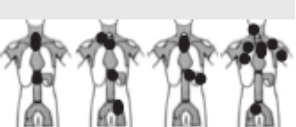




Дифференциальная диагностика Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов и реактивного персистирующего или транзиторного цитотоксического лимфоцитоза с большими гранулярными лимфоцитами, в том числе, клонального, в ряде случаев составляет трудную клиническую задачу. Реактивный, в том числе клональный, цитотоксический лимфоцитоз может сопровождать вирусные инфекции, общий переменный иммунодефицит, апластическую анемию, гипопластический вариант миелодиспластического синдрома, возникать после трансплантации солидных органов и костного мозга, после спленэктомии, у пациентов, получавших ритуксимаб, на фоне ревматоидного артрита и синдрома Фелти, у пациентов в старшей возрастной группе, или крайне редко — на фоне беременности. Для исключения транзиторного реактивного лимфоцитоза необходимо, чтобы увеличение количества больших гранулярных лимфоцитов регистрировалось в течение не менее 6 мес., если абсолютная величина лимфоцитоза не достигает значений, которые делают диагноз лейкоза очевидным. Клональную природу Т-клеточного лимфоцитоза удастся доказать, выявив перестройку генов TCR, но у пожилых людей можно встретить CD8+ клональный лимфоцитоз, который не сопровождается клиническими проявлениями. Обнаружение мутации *STAT3* или *STAT5B* может свидетельствовать в пользу опухолевой природы клонального цитотоксического лимфоцитоза из больших гранулярных лимфоцитов.

Стадирование, формулирование диагноза

Распространенность процесса

Определение стадии у больных лимфомами (за исключением указанных особо) осуществляется на основании классификации Ann Arbor в модификации Cotswold (табл. 2).

Стадирование лимфом по Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	• Поражение одной лимфатической зоны (рис. 3) или структуры ¹	
Стадия II	• Поражение двух или более ² лимфатических зон по одну сторону диафрагмы • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с или без поражения других лимфатических областей по ту же сторону диафрагмы	
Стадия III	• Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы ³ • Локализованное в пределах одного сегмента поражение одного экстралимфатического органа или ткани и его регионарных лимфатических узлов с поражением других лимфатических областей по обе стороны диафрагмы	
Стадия IV	• Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов с или без поражения лимфатических узлов • Изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов • Поражение печени и/или костного мозга	
Для всех стадий		
A	• Отсутствие признаков В-стадии	
B ⁴	Один или более из следующих симптомов: • Лихорадка выше 38 °С не менее трех дней подряд без признаков воспаления • Ночные профузные поты • Похудание на 10% массы тела за последние 6 мес.	
E ⁵	• Локализованное экстранодальное поражение (при I–III стадиях) • Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента без поражения лимфатических узлов • Стадия I или II с ограниченным экстранодальным вовлечением прилежащего органа или ткани	
S ⁶	• Поражение селезенки (при I–III стадиях)	
X	• Массивное (bulky) опухолевое поражение – очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс ⁷ более 1/3+	

¹ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки.

² При ЛХ для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (рис. 3) (например, стадия II₂).

³ Рекомендуется различать стадию III₁ с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂ с поражением забрюшинных лимфулов.

⁴ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации.

⁵ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

⁶ Выделение массивных конгломератов (X) и локализованного экстранодального поражения (E) имеет значение только для локализованных I и II стадий, так как определяет выбор более интенсивной терапии.

⁷ Медиастинально-торакальный индекс – отношение ширины срединной тени в самом широком месте к диаметру грудной клетки в самом широком ее месте – на уровне Th5-6 на стандартных прямых рентгенограммах.

При установлении стадии лимфомы по критериям классификации Ann Arbor используется понятие «зона» (zone) – рис 2.

Рисунок 2



План обследования больного

- Клиническое обследование
 - Сбор анамнеза (в т. ч. семейного)
 - Физикальный осмотр, в т. ч. пальпация всех доступных пальпации групп периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта
 - Определение наличия В-симптомов
 - Определение статуса по ECOG:
 - 0. Полностью активен, способен переносить нагрузки в том же объеме, что и до начала заболевания
 - 1. Ограничен в выполнении интенсивных физических нагрузок, но свободно передвигается и может выполнять легкую или сидячую работу – легкую работу по дому, работу в офисе
 - 2. Свободно передвигается и в состоянии себя обслуживать, но не может выполнять какую-либо работу. Проводит в постели меньше половины светлого времени суток
 - 3. Возможность себя обслуживать ограничена. Проводит в постели большую часть светлого времени суток
 - 4. Не в состоянии себя обслуживать. Прикован к постели или креслу
- Лабораторные методы исследования

- Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества ретикулоцитов
- Общий анализ мочи
- Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)
- Коагулограмма
- Электрофорез белков сыворотки крови
- Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга
- Определение группы крови, резус-фактора
- Определение маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg и anti-HBc; если один из тестов положительный, рекомендуется исследование вирусной нагрузки методом ПЦР) и С (anti-HCV; при выявлении anti-HCV следует провести качественное и количественное определение HCV РНК методом ПЦР), ВИЧ
- У женщин детородного возраста – тест на беременность
- Методы лучевой диагностики
 - КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза с контрастированием настоятельно рекомендуется
 - Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях (только при невозможности выполнения КТ или ПЭТ/КТ)
 - УЗИ периферических лимфатических, внутрибрюшных и забрюшинных узлов и органов брюшной полости может использоваться для контроля за лечением, но не является стандартом при установлении стадии заболевания и при оценке эффективности лечения
 - ПЭТ/КТ всего тела с 18F-фтордезоксиглюкозой (при наличии возможности)
- Инструментальные методы диагностики
 - ЭКГ и Эхо-КГ
 - Эндоскопическое исследование желудка

При наличии показаний дополнительно также могут выполняться:

- Лабораторные методы исследования
 - Исследование β -2 микроглобулина
 - Прямая проба Кумбса
- Методы лучевой диагностики
 - Рентгенография костей скелета, сцинтиграфия костей скелета
 - КТ или МРТ головного мозга
 - ПЭТ

Так как многие схемы химиотерапии (ХТ) и облучение области таза могут привести к необратимой стерильности пациента, со всеми больными детородного возраста обоих полов целесообразно обсуждать вопрос о возможности криоконсервации спермы или ткани яичника перед началом терапии.

С женщинами детородного возраста следует обсуждать вопрос о необходимости гормональной защиты от беременности, а также о методах возможной гормональной защиты яичников при проведении интенсивных программ лечения.

Определение эффективности лечения

Оценку эффективности лечения следует проводить в середине (после 2-3 цикла ХТ) и после индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения (химио- или химиолучевой терапии, поддерживающей терапии и т. д.). Дополнительное обследование в процессе индукционного курса для оценки эффекта терапии проводится при наличии показаний – подозрении на недостаточную эффективность или при выраженном эффекте – в случаях возможного сокращения объемов лечения. Обследование пациента должно обязательно включать тщательный осмотр, клинические анализы, полное исследование методами лучевой диагностики, применявшимися до начала лечения.

Полная ремиссия (ПР):

1. Полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.
2. Размеры лимфатических узлов:
 - a. $\leq 1,5$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были $> 1,5$ см
 - b. $\leq 1,0$ см по наибольшему диаметру, если до начала лечения размеры лимфатических узлов были 1,5 – 1,1 см
3. Печень, селезенка, если были увеличены до начала лечения, не пальпируются, по данным лучевых методов объемные образования в них не выявляются.
4. Костный мозг без признаков опухолевого поражения. Если результат морфологического исследования костного мозга неоднозначный, наличие или отсутствие поражения должно определяться иммуногистохимически.

ПР считается подтвержденной, если достигнутый эффект сохраняется не менее 2 недель или констатируется дальнейшее улучшение.

Неуверенная полная ремиссия (ПРН) констатируется только у больных, которым не выполнялась ПЭТ/КТ для оценки эффекта:

1. Остаточные изменения, выявляемые только при помощи лучевых методов исследования (особенно это касается остаточных объемных образований в месте массивного опухолевого поражения, чаще всего в средостении), в случае сокращения опухоли более чем на 75% от исходных размеров по сумме двух наибольших её диаметров. Эти остаточные изменения не должны увеличиваться в течение более чем 3 месяцев.

2. По другим показателям – соответствие критериям полной ремиссии.

Частичная ремиссия (ЧР):

1. Уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов (лимфоузлов и/или очагов экстранодального поражения) не менее чем на 50%. Если размеры пораженных очагов менее 3 см по наибольшему диаметру, то 2 наибольших очага должны уменьшиться не менее, чем на 50% по наибольшему диаметру. При наличии более чем 6 очагов поражения более 3 см, достаточна оценка 6 наибольших очагов, доступных четкому измерению в двух перпендикулярных направлениях. При наличии медиастинальных и/или ретроперитонеальных очагов поражения, они обязательно должны учитываться при измерении.
2. Отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения.
3. В случае исходного поражения костного мозга, статус костного мозга для определения ЧР не значим. Однако при сохранении поражения костного мозга в процессе и/или после завершения лечения, обязательно уточнение характеристики опухолевых клеток. Больные с исходным поражением костного мозга, у которых после завершения лечения клинически диагностируется ПР, но при этом сохраняется поражение костного мозга или костный мозг не может быть оценен, относятся к ЧР.

Стабилизация (Ст)

Показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования.

Рецидив (после ПР) или прогрессирование (после ЧР или Ст)

1. Появление новых очагов (увеличение лимфатических узлов или объемных образований экстранодальных локализаций) более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения.
2. Увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 25% от минимального. Для очагов менее 1 см в наибольшем измерении – увеличение до 1,5 см и более.

Формулирование диагноза

При формулировании диагноза необходимо указать:

- Название болезни в соответствии с морфологической классификацией ВОЗ 2017 г., вариант заболевания при его наличии (морфологический или цитологический вариант, тип и т. д.)¹.

¹ Указание на редко диагностируемые первичные экстранодальные варианты, нетипичные иммунофенотипические и молекулярные варианты, обуславливающие изменение терапевтической стратегии, также могут быть включены в диагноз.

- Стадию заболевания с учетом В-симптомов и других факторов риска, с указанием всех зон поражения. При поражении парных органов указывается, какой из них поражен.
- Группу риска и/или прогностическую группу с указанием используемого прогностического индекса (IPI, FLIPI и т.д. – см. разделы, посвященные соответствующему заболеванию).
- Осложнения, обусловленные заболеванием.
- Вид, объем, эффективность и осложнения проведенного лечения.
- В случае рецидивирующего течения заболевания – глубина и продолжительность ответа на все предыдущие виды лечения, распространенность рецидива.

При формулировании первичного диагноза перед началом терапии и в процессе проведения лечения целесообразно указывать соматический статус больного по классификации ECOG.

Пример формулирования диагноза при классической лимфоме Ходжкина: Классическая ЛХ, вариант нодулярный склероз, II тип, стадия IIB ХЕ с поражением шейно-надключичных лимфатических узлов с обеих сторон, массивным поражением лимфоузлов средостения с вовлечением медиастинальной плевры слева и легочной ткани верхушки левого легкого. Прогностическая группа – распространенные стадии. Состояние после 8 циклов полихимиотерапии по схеме BEACOPP-14 и лучевой терапии на средостение СОД 30Гр. Полная ремиссия². Лучевой пульмонит.

² При выполнении ПЭТ/КТ для подтверждения достижения ремиссии рекомендуется указать степень метаболического ответа (полный метаболический ответ или частичный).