

Общие принципы диагностики лимфом

Диагноз пациента с лимфопролиферативным заболеванием при первичном обследовании должен состоять из 3 неотъемлемых частей:

1. Диагноз опухоли, сформулированный в соответствии с действующей классификацией ВОЗ
2. Распространенность процесса - стадия (установленная в соответствии с принятыми классификационными системами)
3. Общее состояние больного (оцененное по международным критериям)

Диагноз опухоли

До биопсии лимфоузла необходимо выполнять общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, чтобы исключить необходимость выполнения биопсии у больных хроническим лимфолейкозом, острыми лейкозами или при лимфоцитозе инфекционной этиологии (инфекционный мононуклеоз, коклюш и др.).

Диагноз опухоли устанавливают на основании морфологического исследования биопсийного или операционного материала¹. Морфологическое исследование проводится с помощью цитологических, гистологических и иммуногистохимических методов. Отдельные случаи нуждаются в проведении молекулярно-биологических и генетических тестов. Цитологическое исследование пунктатов или мазков-отпечатков лимфатических узлов или других опухолевых очагов не является достаточным основанием для нозологической верификации лимфом.

При первичном обследовании пациента во всех случаях проводится гистологическое и иммуногистохимическое исследование инцизионной или эксцизионной биопсии патологического очага или операционного материала. Пунктировать лимфатические узлы для аспирации клеточной взвеси не следует. В исключительных случаях (локализация опухоли в труднодоступных анатомических зонах) объектом исследования может быть тканевой материал, полученный с помощью пистолетной («кор»-) биопсии. Объем иммуногистохимического исследования определяет врач-патологоанатом при гистологическом изучении материала.

Протокол морфологического 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 изучаемых объектов.
2. Гистологическое описание лимфомы с указанием типа роста (диффузный, нодулярный, фолликулярный и т.п.), характеристики клеточного состава (мелкие, крупные клетки, полиморфный состав, анапластическая, бластная морфология, наличие многоядерных форм, характеристика ядер), наличия реактивных и резидуальных компонентов.

¹ У больных с «лейкемическими» формами лимфопролиферативных болезней (острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, волосатоклеточный лейкоз, лейкемическая фаза лимфомы Беркитта) диагноз может устанавливаться при цитологическом исследовании крови/костного мозга, в таких случаях иммунофенотипирование проводится методом проточной цитометрии.

3. Результаты иммуногистохимического исследования с указанием использованных антител, их клонов и подробностей окрашивания, указывающих на специфический характер реакции (например, окрашивание ядер в реакциях на TdT, bcl-6, cyclin D1; цитоплазмы - в реакциях на CD79a, цитотоксические молекулы; цитоплазмы или мембраны - в реакциях на CD3, цепи иммуноглобулинов; мембраны – в реакциях на CD20, CD10 и т.д.). Представление результатов иммуногистохимических тестов только в виде «крестов» («плюсов») и перечня антител недопустимо.
4. Диагностическое заключение, сформулированное в соответствии с действующей классификацией ВОЗ.

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 (стернального или др.) не заменяет гистологическое исследование трепанобиоптата.

При наличии в общем анализе крови или миелограмме лимфоцитоза, независимо от числа лейкоцитов, а также при преобладании лимфоидных клеточных элементов, атипичных лимфоцитов или подозрительных на бластные клетки в плевральной, асцитической или других биологических жидкостях необходимо выполнение иммунофенотипирования 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 цитофлюориметрии 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 тонкоигльной 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 очагов, расположенных экстранодально. Также повторная биопсия показана при наличии резидуальных очагов для подтверждения ремиссии.

Повторно 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 гемопоэза. У больных с поражением костного мозга цитологическое исследование пунктата для оценки изменений объема опухолевой инфильтрации не всегда информативно. Если у пациента с исходным поражением костного мозга при повторной биопсии не обнаружены ни опухолевая инфильтрация, ни изменения «архитектуры» костного мозга, это означает, что повторный биоптат был взят из зоны вне поражения и необходима еще одна биопсия.

Распространенность процесса.

Определение стадии у больных лимфомами (за исключением указанных особо) осуществляется на основании классификации Ann Arbor в модификации Cotswold (табл. 1).

Формулирование диагноза

При формулировании диагноза необходимо указать:

- название болезни в соответствии с морфологической классификацией ВОЗ 2008 г., вариант заболевания при его наличии (морфологический или цитологический вариант, тип и т.д.)²;
- 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

² Указание на редко диагностируемые первичные экстранодальные варианты, нетипичные иммунофенотипические и молекулярные варианты, обуславливающие изменение терапевтической стратегии, также могут быть включены в диагноз

Таблица 1

Классификация лимфом Ann Arbor, модификация Cotswold

Стадия I	<ul style="list-style-type: none"> Поражение одной лимфатической зоны или структуры³ Локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани в пределах одного сегмента
Стадия II	<ul style="list-style-type: none"> Поражение двух или более⁴ 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	<ul style="list-style-type: none"> Поражение лимфатических узлов или структур по обе стороны диафрагмы⁵ 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие признаков В-стадии
В ⁶	<p>Один или более из следующих симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> Лихорадка выше 38°C не менее трех дней подряд без признаков воспаления Ночные профузные поты Похудание на 10% массы тела за последние 6 месяцев
E	<ul style="list-style-type: none"> Локализованное экстранодальное поражение (при I-III стадиях)
S	<ul style="list-style-type: none"> Поражение селезенки (при I-III стадиях)
X	<ul style="list-style-type: none"> Массивное (bulky) опухолевое поражение –очаг более 10 см в диаметре или медиастинально-торакальный индекс⁷ более 1/3

³ К лимфатическим структурам относят лимфатические узлы, селезенку, вилочковую железу, кольцо Вальдейера, червеобразный отросток, пейеровы бляшки

⁴ При лимфоме Ходжкина для второй стадии необходимо дополнительно арабской цифрой указывать количество пораженных лимфатических зон (например, стадия II₄)

⁵ Рекомендуется различать стадию III₁, с поражением верхних абдоминальных лимфатических узлов (ворота печени, селезенки, чревные л/у), и стадию III₂, с поражением забрюшинных лимфузлов

⁶ Кожный зуд исключен из симптомов интоксикации

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

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, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций)
 - Коагулограмма
 - Электрофорез белков сыворотки крови
 - Определение группы крови, резус-фактора
 - Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ
 - У женщин детородного возраста – тест на беременность
- Методы лучевой диагностики
 - Рентгенография органов грудной клетки (при невозможности выполнения КТ – в двух проекциях)
 - КТ шеи, грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза.
 - 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
- Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга
- ЭКГ и Эхо-КГ
- Эндоскопическое исследование желудка

При наличии показаний 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 химиотерапия 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 химиотерапии) и после индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения (химио- или химиолучевой терапии, поддерживающей терапии и т.д.)⁸. 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 больше 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.

⁸ 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

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

Неуверенная полная ремиссия (ПРН):

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.