

Е.В. ХАРЧЕНКО¹, А.С. АРТЕМЬЕВА¹, к.м.н., Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, В.Ф. КЛИМАСHEВСКИЙ¹, к.м.н., С.М. АЛЕКСЕЕВ¹, к.м.н., И.С. ЗЮЗГИН¹, к.м.н., Л.В. ФИЛАТОВА¹, д.м.н., М.С. МОТАЛКИНА¹, к.м.н., В.В. СЕМИГЛАЗОВ^{1,3}, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, Ю.А. ЧУДИНОВСКИХ¹, Д.А. ЗВЯГИНЦЕВА¹, У.Б. ХАДОНОВ¹, П.С. ШИЛО¹, В.А. КУШНАРЕВ¹, А.Б. КОСИЧКИНА¹

¹ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФОМ СРЕДОСТЕНИЯ:

ВЗГЛЯД ОНКОЛОГА И ПАТОЛОГА

В данной статье рассмотрена дифференциальная диагностика клинических, патоморфологических и иммуногистохимических особенностей различных типов лимфом средостения с точки зрения онколога и патолога. При изолированном поражении органов средостения клиничко-рентгенологическая диагностика затруднена, только развернутый гистологический диагноз позволяет определиться с тактикой и подобрать эффективную терапию. Образования средостения часто выявляются у лиц молодого трудоспособного возраста, и большинство из них – лимфопролиферативные заболевания. Спектр лимфом, возникающих в средостении, широк, чаще всего это крупноклеточные В-клеточные лимфомы, к которым помимо лимфомы Ходжкина относятся первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома и медиастинальная лимфома серой зоны. Кроме того, в средостении могут возникать другие В-клеточные индолентные неходжкинские лимфомы и Т-клеточные лимфомы.

Ключевые слова: лимфомы средостения, лимфома Ходжкина, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, дифференциальная диагностика.

E.V. KHARCHENKO¹, A.S. ARTEMYEVA¹, PhD in medicine, T.Y. SEMIGLAZOVA^{1,2}, MD, Prof., V.F. KLIMASHEVSKY¹, PhD in medicine, S.M. ALEXEEV¹, PhD in medicine, I.S. ZYUZGIN¹, PhD in medicine, L.V. FILATOVA¹, MD, M.S. MOTALKINA¹, V.V. SEMIGLAZOV^{1,3}, MD, Prof., Corresponding member of RAS, Y.A. CHUDINOVSKY¹, D.A. ZVYAGINTSEVA¹, U.B. KHADONOV¹, P.S. SHILO¹, V.A. KUSHNAREV¹, A.B. KOSICHKINA¹

¹ Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

² Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg

³ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LYMPHOMAS OF THE MEDIASTINUM: A VIEW OF THE ONCOLOGIST AND PATHOLOGIST

The clinic-röntgenological differential diagnosis is difficult especially in case of localized mediastinal disease. Just detailed histological diagnosis allows making a right tactic decision and choosing effective therapy. Furthermore, some indolent B-cell lymphomas and T-cell lymphomas can arise in mediastinum. Mediastinal tumors are frequent in young adults, and most of these neoplasms are lymphoproliferative disorders. The spectrum of mediastinal lymphoma is broad. The most often of them are large B-cell lymphomas: classical Hodgkin lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma and mediastinal grey zone lymphoma.

Keywords: mediastinal lymphoma, Hodgkin lymphoma, B-cell lymphoma, T-cell lymphoma, differential diagnosis.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Опухоли средостения (тимомы, карциномы тимуса, нейроэндокринные, герминогенные опухоли и др.) составляют менее 1% всех опухолей человека. Большая часть из них – лимфопролиферативные заболевания, поддающиеся системному лечению. Лимфомы средостения могут быть первичными для данной локализации или вторичными при генерализации процесса, источником роста могут являться лимфатические узлы средостения или тимус. Манифестация болезни происходит в виде появления медиастинальной массы, локализованной в переднем, верхнем или среднем средостении. Существуют объективные трудности клинической и морфологической диагностики опухолей средостения, особенно лимфоидной природы. Получить диагностический материал сложно, для этого используют различные виды биопсий, но полученный материал зачастую небольшого объема и деформирован. Помимо малого количества и деформации материала, что само по себе затрудняет морфологи-

ческую диагностику, лимфомы средостения демонстрируют значительную вариабельность гистологических и цитологических изменений, что влечет за собой необходимость выполнения иммуногистохимического исследования во всех случаях [1, 2].

У большинства пациентов наблюдаются симптомы, вызванные наличием медиастинального образования: одышка, общая слабость, боль в груди, кашель, синдром компрессии верхней полой вены. Симптомы интоксикации – В-симптомы (лихорадка выше 38 °С, профузные ночные поты и потеря массы тела более 10% в течение 6 месяцев) наблюдаются менее чем у половины пациентов. Лимфома распространяется на окружающие органы и структуры, такие как плевра, перикард, легкие, сосуды, и может вовлекать мягкие ткани грудной стенки и даже грудину. Лимфома, поражающая легкие, может проникать в бронхи и образовывать эндобронхиальные массы. Также описаны случаи распространения лимфомы через диафрагму в печень. Инвазивный тип роста данного типа опухоли зачастую приводит к развитию синдрома верх-

ней полый вены; результатом периневральной инвазии может быть паралич диафрагмального нерва. Около половины пациентов имеют плевральный и перикардиальный выпот [3–5].

Рентгенологическое исследование и компьютерная томография обнаруживают объемную опухолевую массу в средостении (более 10 см в наибольшем измерении) более чем в 75% случаев (рис. 1 а, б, в) [6].

Самая частая лимфома средостения – лимфома Ходжкина встречается в 50–70% случаев, и 90–95% из них – это вариант с нодулярным склерозом. Около 10% всех лимфом средостения составляет первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ), которая по своим характеристикам занимает промежуточное положение между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина [7].

Крупноклеточные В-клеточные лимфомы средостения представляют собой группу заболеваний, имеющих общие звенья патогенеза, но при этом клинические, морфологические, иммунофенотипические особенности, различную чувствительность к терапии и прогноз. Эта группа включает классическую лимфому Ходжкина, первичную медиастинальную крупноклеточную В-клеточную лимфому и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому. Кроме того, встречаются ситуации, когда опухоль демонстрирует характеристики, промежуточные между двумя нозологическими формами, а также композитные, синхронные и метасинхронные образования [8]. В 2005 г. впервые подобные образования были выделены в самостоятельную провизорную нозологическую единицу – медиастинальную лимфому серой зоны.

Лимфомы средостения могут быть первичными для данной локализации или вторичными при генерализации процесса, источником роста могут являться лимфатические узлы средостения или тимус. Манифестация болезни происходит в виде появления медиастинальной массы, локализованной в переднем, верхнем или среднем средостении

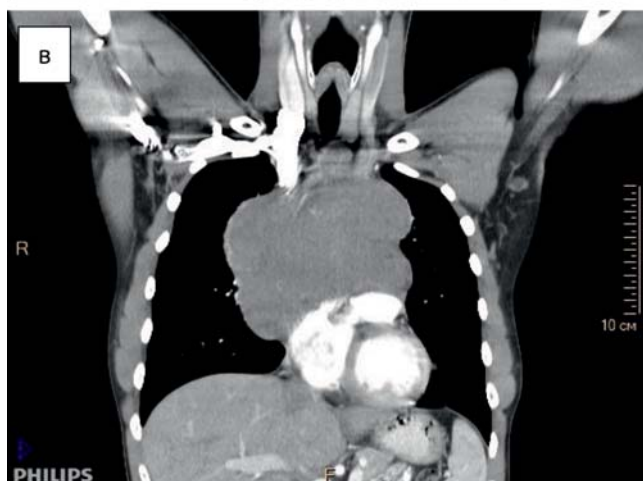
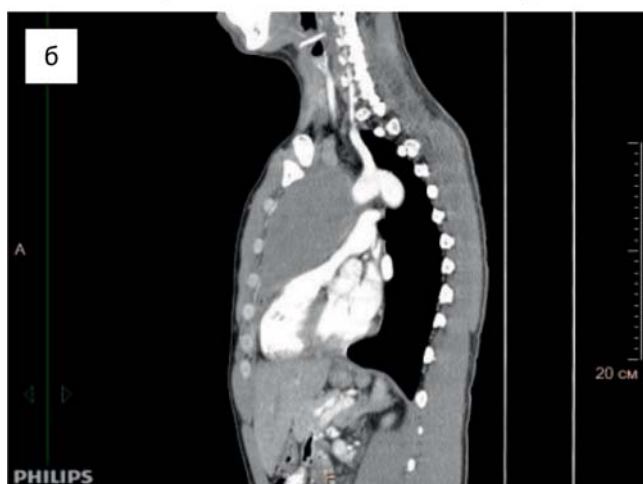
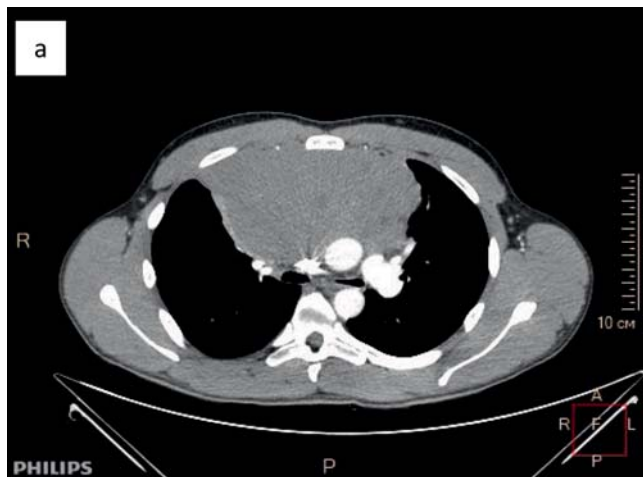
В 2008 г. как самостоятельная нозологическая форма под рубрикой «В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с чертами промежуточными между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина» была включена в классификацию ВОЗ. В настоящее время идет процесс накопления знаний. Выявлены отличия в эпидемиологии, клиническом течении и некоторых молекулярно-генетических особенностях (преимущественно на уровне эпигенетических изменений) [9].

В ряде случаев диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, самая частая неходжкинская лимфома у взрослых, может первично возникать в лимфоузлах средостения. Кроме того, встречаются индолентные В-клеточные лимфомы тимуса и Т-клеточные лимфомы, такие как

Т-лимфобластная лимфома и анапластическая крупноклеточная лимфома [1]. Лечение пациентов данной группы может осложняться развитием синдрома лизиса опухоли, что нередко наблюдается при большой опухолевой массе и отсутствии адекватной первичной профилактики [10].

Рисунок 1. Компьютерная томография пациента К., 31 год, с медиастинальным образованием (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова)

а) аксиальная плоскость, б) сагиттальная плоскость, в) фронтальная плоскость



Поэтому в данной статье будет рассмотрена дифференциальная диагностика различных типов лимфом средостения с точки зрения онколога и патолога, с учетом особенностей клинического течения, а также патоморфологических и иммуногистохимических особенностей.

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ СРЕДОСТЕНИЯ

Т-клеточные лимфомы средостения включают в себя Т-клеточную лимфобластную лимфому, анапластическую крупноклеточную лимфому и другие редкие лимфомы из наивных Т-клеток и натуральных киллеров. Т-лимфобластная лейкемия/лимфома встречается примерно в 40% случаев лимфом у детей, 85–90% всех лимфобластных лимфом и 15% детских острых лимфобластных лейкозов. Большинство пациентов – это подростки или молодые взрослые, но также заболевание может встречаться и у старшей возрастной группы. Ранее в литературе вместо термина «Т-лимфобластная лимфома» употреблялся термин «саркома Штернберга» [11].

Т-лимфобластная лейкемия/лимфома встречается примерно в 40% случаев лимфом у детей, 85–90% всех лимфобластных лимфом и 15% детских острых лимфобластных лейкозов. Большинство пациентов – это подростки или молодые взрослые люди, но также заболевание может встречаться и у старшей возрастной группы

Клиническими особенностями является наличие острого респираторного дистресс-синдрома, ассоциированного с большой опухолевой массой в средостении. Также нередко наблюдается выпотной плеврит и перикардит, лимфоаденопатия и поражение костного мозга. Лица мужского пола болеют в 2–4 раза чаще, чем женского. Прогрессирование лимфомы в лейкоз, вовлечение в процесс центральной нервной системы нередко наблюдается при отсутствии своевременного лечения. Лимфома может быть фатальной, но при использовании оптимальных режимов химиотерапии имеет благоприятный прогноз [12].

Для Т-лимфобластной лейкемии/лимфомы характерен диффузный тип роста. Т-лимфобласты имеют круглое угловатое ядро, мелкодисперсный хроматин, скудную цитоплазму, высокий митотический индекс, часто встречаются фигуры апоптоза и рассеянные среди опухолевых клеток макрофаги с клеточным детритом в цитоплазме, создающие картину «звездного неба» (рис. 2). Морфологически они неотличимы от В-лимфобластов, могут напоминать опухолевые клетки при лимфоме Беркитта, при которой также часто встречается картина «звездного неба». В большинстве случаев опухолевые клетки экспрессируют CD7, CD99 и TdT, часто выявляется CD1a, сохраняется экспрессия Т-клеточных маркеров CD2, CD5, может выявляться CD10, соотношение CD4/CD8 может быть различным, встречается как двойной позитивный, так и двойной негативный вариант [13]. Миелоид-ассоциированные антигены CD13, CD33 и/или CD117 экспрессируются редко, эти примеры aberrантной экспрессии антигенов, как правило, не вызывают существенных сложностей при диагностике В-лимфобластных или миелоидных опухолей. Однако этот феномен подчеркивает необходимость иммунофенотипирования подобных опухолей. Также обнаруживается перестройка гена Т-клеточного рецептора, перестройка IGH наблюдается в редких случаях. Активация мутации NOTCH1 играет важную роль в патогенезе большинства Т-лимфобластных неоплазм [14].

АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (АКЛ)

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АКЛ) – это редкая CD30-позитивная неходжкинская лимфома, часто встречающаяся у детей и молодых взрослых. Клинические особенности как таковые для данного типа лимфомы отсутствуют и связаны исключительно с наличием медиастинального образования.

Клетки лимфомы крупные, с круглым или зазубренным везикулярным ядром, обычно описываемые как почкообразные, в форме подковы с отчетливым ядрышком и обильной цитоплазмой, могут быть подобны по форме эмбрионам. Бинуклеарные, мультинуклеарные

Рисунок 2. Лимфобластный лимфома-лейкоз (гематоксилин-эозин, х200) (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова)

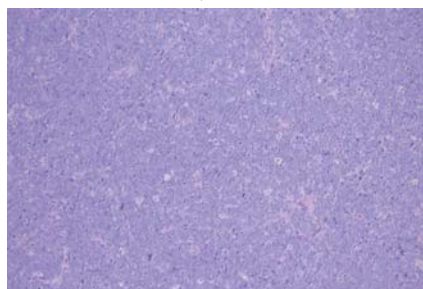


Рисунок 3. Анапластическая крупноклеточная лимфома (гематоксилин-эозин, х200) (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова)

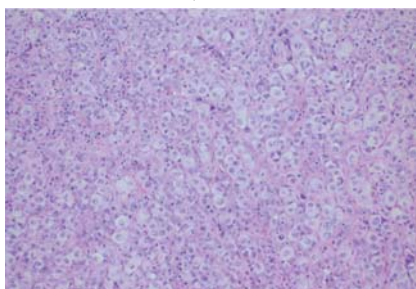
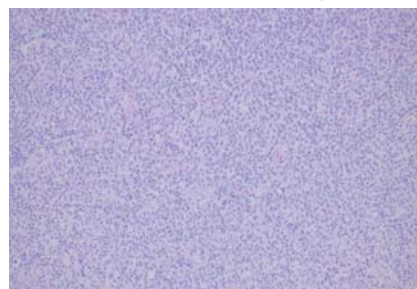


Рисунок 4. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (гематоксилин-эозин, х200) (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова)



клетки с ядром, напоминающим венчик, клетки по типу клеток Ходжкина и Рид – Штернберга также наблюдаются при АКЛ. Клетки с эмбрионно-подобным ядром характеризуются наличием бледной парануклеарной зоны Гольджи (рис. 3).

Клетки опухоли позитивны к CD30 (антиген Ki-1). Порою трудно выявить Т-клеточную линейную принадлежность АКЛ, хотя CD2 и CD4 в большинстве случаев позитивны, цитоплазматическая экспрессия CD3 обычно сохраняется, как и экспрессия других Т-клеточных маркеров, таких как CD43 и CD45RO. Часто выявляется экспрессия эпителиального мембранного антигена (EMA) [15]. Однако все они могут быть негативны.

Киназа ALK (anaplastic lymphoma kinase), характеризующая данный тип опухоли, – это химерный протеин, вызванный транслокацией гена, расположенного на 2 хромосоме t (2; 5). ALK экспрессируется в ядре и цитоплазме только в половине случаев. Позитивная экспрессия ALK ассоциирована с благоприятным прогнозом. Дифференциальная диагностика включает в себя карциному, ПМБКЛ и лимфому Ходжкина. Иммуногистохимический анализ в большинстве случаев позволяет определить точный диагноз [16].

ДИФFUЗНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (ДКВКЛ)

Наиболее частый вариант неходжкинских лимфом – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДКВКЛ), она составляет 25–30% из них в странах Запада и до 40% в странах Азии. Клинически заболевание проявляется быстро увеличивающимися опухолевыми массами, которые могут быть локализованы в лимфоузлах или экстранодально (первично до 30–40%, вторично – до 71%). Из экстранодальных локализаций чаще всего встречается поражение желудочно-кишечного тракта, но практически любой орган может быть поражен, в том числе и органы средостения. Около 50% пациентов выявляются на I-II стадии, и около 1/3 имеют В-симптомы. Поражение костного мозга диагностируется в 11–27% (в среднем 16%) случаев [17, 18].

Гистоархитектоника пораженных лимфоузлов или тканей частично или полностью стирается за счет диффузной инфильтрации опухолевыми клетками. Часто присутствуют коагуляционный некроз и распространение на соседние структуры. Реже встречается интерфолликулярный или синусоидальный тип поражения лимфоузлов. Изредка опухолевые клетки формируют симпласты и узлы, имитирующие карциному. Может встречаться картина по типу «звездного неба», склероз.

ДКВКЛ представлена крупными и средними лимфоидными клетками с морфологическими чертами центробластов, иммунобластов и клеток с промежуточными характеристиками (рис. 4). У центробластов округлые или овальные везикулярные ядра, могут быть дольчатыми или угловатыми, с множественными мелкими, чаще базофильными, ядрышками, расположенными у ядерной мембраны; цитоплазма скудная, амфифильная или базо-

фильная. Иммунобласты – клетки с округло-овальными везикулярными ядрами, единичным крупным, центральным расположенным ядрышком, относительно широким ободком базофильной цитоплазмы; могут демонстрировать плазмацитоидные черты. Однако ДКВКЛ может демонстрировать выраженный клеточный полиморфизм как от случая к случаю, так и в пределах одной опухоли. Анапластический вариант состоит из крупных клеток с уродливыми полиморфными ядрами, часто с наличием многоядерных форм и обширной цитоплазмой, может напоминать карциному.

Количество реактивных клеток фонового инфильтрата может значительно варьировать, преобладают малые лимфоциты (преимущественно Т-клетки), встречаются плазматические клетки, гистиоциты, и полиморфноядерные лейкоциты.

Клетки опухоли экспрессируют CD45 и различные пан-В-клеточные маркеры, включая CD20, CD22, CD79a, PAX-5. Чаще всего выявляется монотипическая поверхностная или цитоплазматическая экспрессия иммуноглобулинов (IgM>IgG>IgA). Пан-Т-клеточные маркеры обычно отрицательны, в очень редких случаях может выявляться экспрессия CD3. CD10 позитивен в 20–40% случаев (до 60%); bcl 6 – в около 60% (по разным данным, до 90%); bcl 2 – в около половине случаев. Небольшая часть ДКВКЛ экспрессирует активационный маркер CD30. Как правило, окрашивание гетерогенное и позитивна только часть опухолевых клеток. CD5 выявляется в около 10% случаев. В некоторых случаях обнаруживается позитивная реакция с маркерами, ассоциированными с постгерминальными стадиями развития В-лимфоцитов и плазмоклеточными маркерами, такими как CD38, VS38 и IRF4/MUM1, экспрессия CD138 при этом выявляется крайне редко (чаще при плазмобластной лимфоме). Ki67 позитивен в более 20% клеток, обычно – около 40%, но в некоторых случаях может приближаться к 100% [19].

Лимфома Ходжкина является самой частой лимфомой средостения и встречается в 50–70% случаев. ЛХ может вовлекать тимус, лимфоузлы средостения. Самым частым гистологическим подтипом – 90–95% является вариант с нодулярным склерозом. Другие подтипы встречаются чрезвычайно редко

На основе изучения профиля экспрессии генов выделены две группы ДКВКЛ в соответствии с наличием признаков разных стадий В-клеточной дифференцировки. Одна группа демонстрирует экспрессию генов, характеризующих В-клетки герминального центра – GCB-ДКВКЛ, другая – генов, в норме индуцируемых в течение *in vitro*-активации В-лимфоцитов периферической крови – ДКВКЛ из клеток по типу активированных В-клеток (ABC-ДКВКЛ). Иммуногистохимически (Hans algorithm) выделяют GCB-подтип (CD10+ в более 30%

клеток или bcl 6+ при CD10-, MUM1-) и non-GCB-подтип (CD10-, bcl 6-/+ и MUM1+ в более 30% клеток). Корреляция между группами, выделяемыми различными способами, не полная [20, 21].

В ДКВКЛ имеется клональная перестройка генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов и генов Т-клеточного рецептора герминативной линии. В около 40% случаев выявляется гиперэкспрессия белка bcl2 (62% ABC-DLBCL и 30% – GCB-DLBCL). При этом в около 15% случаев ДКБКЛ выявляется t (14; 18) (из них около 35% – GCB-DLBCL) и в около 20% выявляется амплификация гена bcl2 (большинство в ABC-подтипе). В около 30% выявляются перестройки в гене bcl6 (в 73% – соматическая мутация в этом гене). Рearранжировка в гене MYC описывается в более 10% случаев ДКВКЛ, в 7% выявляется амплификация этого гена (22% GCB-подтипа). Перестройки в зоне гена тус имеют прогностическое значение для ДКВКЛ, но только в контексте конкурентной экспрессии белка bcl2. Мутации в гене TP53 возникают примерно в 22% случаев, а его экспрессия обнаруживается в около 40% [22, 23].

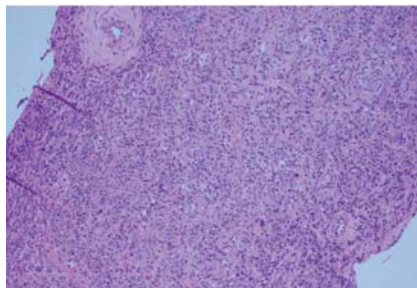
ПЕРВИЧНАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА (ПМКВЛ)

В 1980 г. Lichtenstein и др. описали подмножество различных медиастинальных лимфом, встречающихся у взрослых, отличных от медиастинальных лимфобластных лимфом у детей [24]. Примерно 70% имеют локализованную стадию. Имеется тенденция к вовлечению нелимфоидных органов: почек, надпочечников, центральной нервной системы и др. Поражение костного мозга встречается редко и наблюдается менее чем в 5% случаев [25].

Тимическая экстранодальная MALT-лимфома маргинальной зоны часто ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями, обычно с синдромом Шегрена, высокой частотой фенотипа Ig A и перестройки гена тяжелых цепей иммуноглобулина, но не ассоциирована с вирусом Эпштейна – Барр

До 1980 г., когда исследование маркеров лимфоцитов было недоступно, медиастинальную В-клеточную крупноклеточную лимфому средостения часто путали с семиномой, недифференцированной карциномой тимуса и лимфомой Ходжкина [26]. Известно, что первичные диагнозы двух клинических случаев в госпитале Национального центра рака в Токио были «анапластическая герминома» и «недифференцированная карцинома». В дальнейшем данный тип лимфом был назван «первичная медиастинальная

Рисунок 5. Первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома (гематоксилин-эозин, х200) (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова)



нальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома» (ПМКВЛ).

ПМКВЛ демонстрирует широкий спектр морфологических/цитологических характеристик как от случая к случаю, так и в пределах одного образования. Опухолевые клетки крупнее и среднего размера, ядра их округлые или дольчатые, цитоплазма широкая амфифильная или светлая. Ядра в большинстве относительно монотипные округлые, или овоидные, зачастую встречаются рассеянные клетки с полиморфными или уродливыми ядрами, которые могут напоминать клетки

Ходжкина – Рид – Штернберга. Хроматин ядер обычно нежно-гранулярный с одним или несколькими заметными небольшими ядрышками, ядра могут быть пузырьковидными [27–34]. Есть параметры, несколько чаще обнаруживаемые в ПМКВЛ, но они неспецифичны и не позволяют верифицировать диагноз. К ним относятся светлые клетки; интерстициальный склероз; резидуальные островки тимического эпителия либо тельца Гассала (рис. 5).

Клетки опухоли характеризуются экспрессией В-линейных антигенов CD19, CD20, CD22 и CD79a, но при этом, как правило, отсутствует экспрессия поверхностного иммуноглобулина. Несоответствие между отсутствием экспрессии Ig и присутствием CD79a (Ig-ассоциированный антиген) характерно для этого заболевания. Мембранная экспрессия CD30 присутствует более чем в 80% случаев, однако обычно она слабая и гетерогенная (ограничена субпопуляцией, как правило, более крупных, опухолевых клеток), что отличает ПМКВЛ от классической лимфомы Ходжкина [31, 35, 36]. Факторы транскрипции PAX5, BOB.1, Oct-2 и PU.1 всегда экспрессируются в отличие от лимфомы Ходжкина [5]. Опухолевые клетки часто позитивны к IRF4/MUM1 (до 75%) и CD23 (29–70%), вариабельна экспрессия bcl 2 (55–80%) и bcl 6 (45–100%), CD10 и CD15, как правило, отсутствуют. Для опухолевых клеток характерна экспрессия MAL-антигена (другие Т-линейные антигены отсутствуют), CD54 и CD95, обнаружена коэкспрессия TRAF1 и ядерного белка REL. Имеют место различные дефекты в экспрессии молекул HLA I и/или II классов в большинстве случаев.

ТИМИЧЕСКАЯ ЭКСТРАНОДАЛЬНАЯ В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ (MALT-ЛИМФОМА)

В 1987 г. Isaacson P.G. и Spencer J. представили обзор злокачественных лимфом (MALT-лимфомы), ассоциированных с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT-типа), поражающих гастроинтестинальный тракт, слюнные железы, легкие, щитовидную железу, имеющих В-клеточную природу и, как правило, локализованную стадию с тенденцией к медленному росту [37]. В 1990 г. Isaacson P.G. и соавт. сообщили о двух случаях низко-

дифференцированной В-клеточной MALT-лимфомы тимуса [38].

Тимическая экстранодальная MALT-лимфома маргинальной зоны – очень редко встречающаяся опухоль, имеющая благоприятный прогноз. Трисомия-18 – одна из часто встречаемых аномалий в кариотипе MALT-лимфомы, наблюдаемая примерно в 20% случаев. Наличие трисомии-18 может быть ассоциировано с ранним рецидивом при MALT-лимфоме желудка. Однако случай наличия трисомии-18 при тимической MALT-лимфоме в мире описан только один [39]. Средний возраст при постановке диагноза 56,5 года, а соотношение мужчин и женщин 1 : 3. Болезнь часто ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями, обычно с синдромом Шегрена, высокой частотой фенотипа Ig A и перестройкой гена тяжелых цепей иммуноглобулина, но не ассоциирована с вирусом Эпштейна – Барр. Одновременное появление MALT-лимфомы в желудке и тимусе у пациентов с синдромом Шегрена также упоминалось в литературе [40].

К 2009 г. в мире было описано лишь 41 случай тимической MALT-лимфомы. Sunohara M. и соавт., проанализировав их, выделили некоторые клинические особенности: преимущественное поражение азиатов, бессимптомное течение, что может отличить MALT-лимфому средостения от других типов лимфом [39]. Другими особенностями были наличие аутоиммунных заболеваний, особенно синдрома Шегрена, экспрессии Ig A опухолевыми клетками. В остальном патоморфологические и иммуногистохимические особенности не отличались от таковых при поражениях другой анатомической области (рис. 6). В клинической практике врач должен заподозрить MALT-лимфому средостения прежде всего при бессимптомном течении, ассоциированном с наличием аутоиммунных заболеваний [39].

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА (ЛХ)

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является самой частой лимфомой средостения и встречается в 50–70% случаев. ЛХ может вовлекать тимус, лимфоузлы средостения. Самым частым гистологическим подтипом (90–95%) является вариант с нодулярным склерозом. Другие подтипы встречаются чрезвычайно редко. ЛХ и ПМКВЛ обладают схожими чертами: преимущественное поражение молодых пациентов, с преобладанием женщин, опухоли характеризуются выраженным склерозом [41–43]. В большинстве случаев ЛХ появляет-

ся из лимфатических узлов, однако при лимфоме средостения в половине случаев вовлекается тимус. Источником роста медиастинальных лимфом зачастую являются собственные клетки тимуса. Клетками-предшественницами для обеих лимфом являются В-клетки.

Алгоритм дифференциальной диагностики в пределах группы крупноклеточных В-клеточных лимфом средостения должен быть многоступенчатым и включать в себя рутинное гистологическое исследование, основную панель на первом этапе и затем – расширенную панель для уточнения нозологической формы

Симптомы также связаны с наличием медиастинального образования, давлением на соседние органы – одышка, ощущение нехватки воздуха, кашель, боль в груди, кровохарканье, кожный зуд. В-симптомы также могут указывать на наличие злокачественного процесса.

Гистологически опухоль имеет нодулярный характер роста, узелки окружены тяжами коллагеновых волокон. Фиброз может быть выражен в разной степени и, как правило, ассоциирован с утолщением капсулы пораженного лимфоузла. Наличие хотя бы одной нодулярной

структуры, согласно классификации ВОЗ, позволяет диагностировать данный подтип лимфомы Ходжкина. Количество диагностических клеток (HRS) и клеток реактивного инфильтрата может значительно варьировать. HRS-клетки – крупные клетки размером 25–80 мкм с одним, двумя или несколькими светлыми ядрами с крупным эозинофильным ядрышком, сопоставимым по размеру с ядром малого лимфоцита, широкой светлой цитоплазмой. При нодулярном склерозе диагностические клетки часто представлены лакунарными и мумифицированными формами (рис. 7). Могут быть рассеяны среди клеток инфильтрата, образовывать группы или скопления разного размера, иногда с наличием некрозов и гистиоцитарной реакции. В зависимости от количества опухолевых клеток по отношению к фоновому окружению нодулярный склероз классической лимфомы Ходжкина подразделяется на grade I и grade II (составляет 15–20% случаев) [43].

Другие варианты классической лимфомы Ходжкина поражают органы средостения крайне редко. Они могут значительно варьировать по своим морфологическим характеристикам, но во всех случаях диагности-

Рисунок 6. В-клеточная лимфома маргинальной зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистых оболочек (MALT-лимфома) (гематоксилин-эозин, х200) (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова)

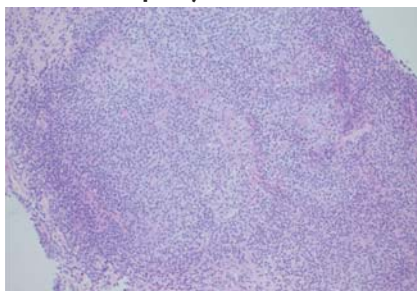


Рисунок 7. Классическая лимфома Ходжкина (гематоксилин-эозин, х200) (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова)

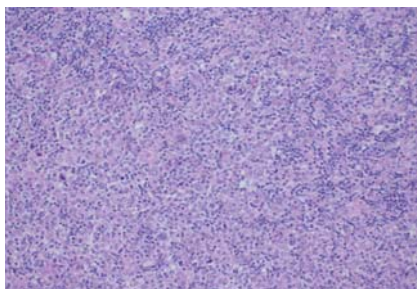


Рисунок 8. Алгоритм дифференциальной диагностики ПМКВЛ и ДВКЛ

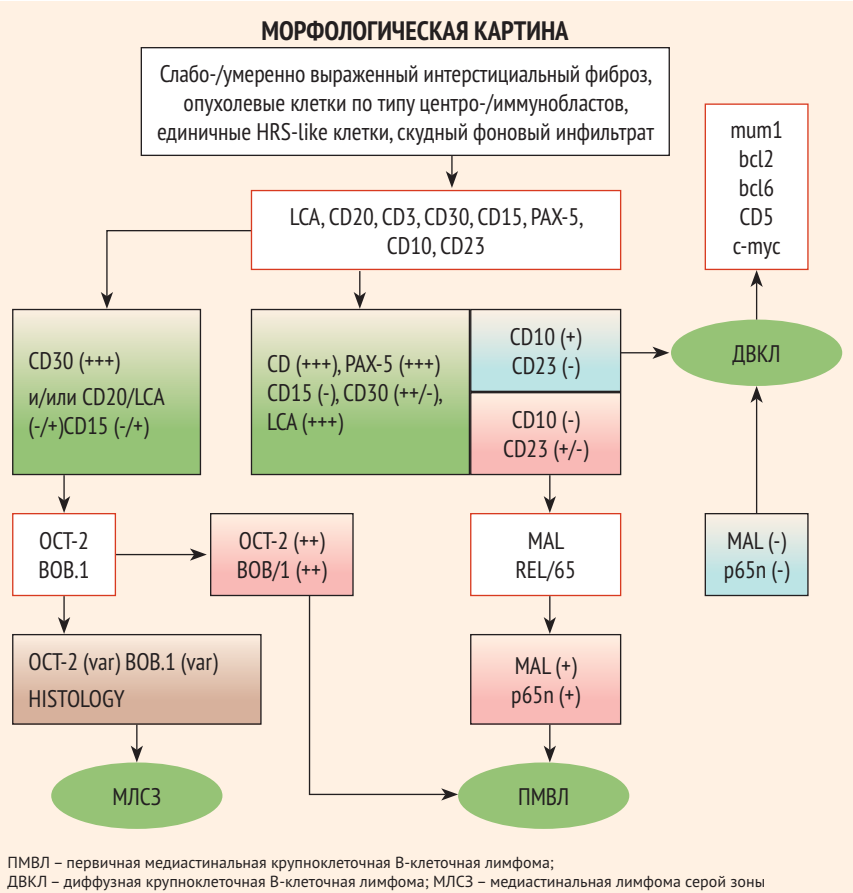
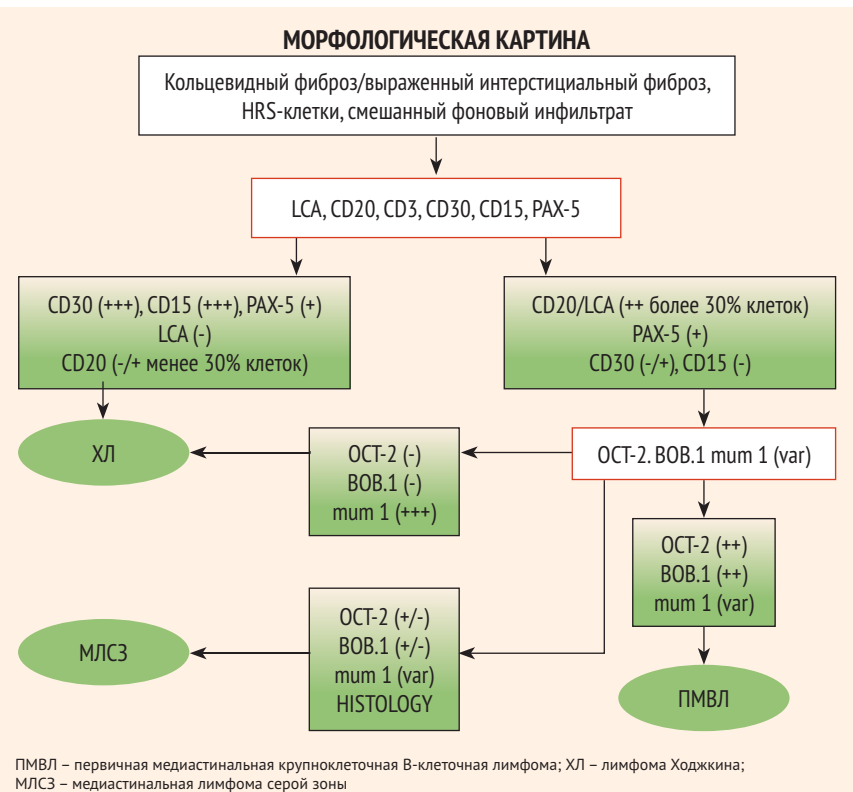


Рисунок 9. Алгоритм дифференциальной диагностики ПМКВЛ и ЛХ



ческие клетки имеют единый фенотип. Они практически в 100% экспрессируют CD30; CD15 выявляется в большинстве случаев (75–85%) и обычно негативны к CD45 и маркерам макрофагов. Экспрессия CD30 и CD15 мембранная с очаговым окрашиванием цитоплазмы в зоне аппарата Гольджи (dot-like-паттерн). CD15 может выявляться только в части диагностических клеток, и экспрессия может ограничиваться только зоной аппарата Гольджи. В 30–40% случаев HRS клетки положительны к CD20, но чаще окрашивание слабое или гетерогенное и присутствует только в части клеток. Положительная реакция с антителами к CD79a выявляется еще реже. В 95% случаев HRS-клетки экспрессируют PAX-5/BSAP-белок – В-клеточный специфический активатор. Интенсивность окрашивания в HRS-клетках обычно ниже, чем в реактивных В-лимфоцитах. IRF4/mum1 – специфический транскрипционный фактор плазматических клеток опухоли, обычно интенсивно окрашивает клетки опухоли. EMA редко позитивен, а если и выявляется, то реакция слабая. Примерно в 90% случаев HRS клетки не экспрессируют транскрипционный фактор OCT-2 и его коактиватор BOB.1. Случаи, в которых оба эти маркера позитивны, редки. Большинство диагностических клеток позитивны к Ki67 [44, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфомы составляют большую часть новообразований средостения, чрезвычайно гетерогенны по морфологическим проявлениям и прогнозу. Данный вид опухолей возникает, как правило, у людей молодого возраста и является высококурабельным заболеванием при своевременной и точной постановке морфологического диагноза, только на основании которого возможен подбор оптимального лечения. Важно отметить, что только инцизионная биопсия позволяет получить объем материала, необходимый для постановки точного диагноза, при невозможности ее выполнения

рекомендуется производить множественные биопсии из разных участков опухолевого узла. Алгоритм дифференциальной диагностики в пределах группы крупноклеточных В-клеточных лимфом средостения должен быть

многоступенчатым и включать в себя рутинное гистологическое исследование, основную панель на первом этапе и затем – расширенную панель для уточнения нозологической формы (рис. 8, 9) [45–48].



ЛИТЕРАТУРА

- Shimosato Y, Mukai K, Matsuno Y. Tumors of the Mediastinum, Atlas of Tumor Pathology, AFIP Fourth Series, Fascicle 11, 2010.
- Aggarwal R, Rao S, Chopra P et al. Morphological spectrum of mediastinal lesions with special emphasis on evaluation of needle biopsy: An experience from a tertiary care hospital. *Indian J. Med. Res.*, 2016, 144(4): 544-51.
- Petkovic I. Current trends in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma an overview. *Contemp. Oncol. (Pozn)*, 2015, 19(6): 428-35.
- Aggarwal R, Rao S, Dhawan S et al. Primary mediastinal lymphomas, their morphological features and comparative evaluation. *Lung India*, 2017, 34(1): 19-24.
- Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann. Oncol.*, 2006, 17(1): 123-30.
- Juanpere S, Cañete N, Ortuño P et al. A diagnostic approach to the mediastinal masses. *Insights Imaging*, 2013, 4(1): 29-52.
- Eichenauer DA, Engert A, André M et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2014, 25(suppl. 3): 70-5.
- Dunleavy K, Wilson W. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood*, 2015, 125(1): 33-9.
- Hutchinson C, Wang E. Primary mediastinal (thymic) large B-Cell Lymphoma: a short review with brief discussion of mediastinal gray zone lymphoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2011, 135(3): 394-8.
- Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Med.*, 1993, 94(2): 133-9.
- Palutke M, Tranchida L. T-cell lymphoma: report of a case. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1975, 64(1): 26-33.
- Borowitz M, Chan J: T lymphoblastic leukaemia/lymphoma. In Swerdlow S et al. WHO classification: tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2008, IARC.
- Hashimoto M, Yamashita Y, Mori Y. Immunohistochemical detection of CD 79a expression in precursor T cell lymphoblastic lymphoma/leukemias. *J. Pathol.*, 2002, 197(3): 341-7.
- Grabher C, von Boehmer H, Look AT. Notch 1 activation in the molecular pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Rev. Cancer*, 2006, 6(5): 347-59.
- Pletneva MA, Smith LB. Anaplastic large cell lymphoma: features presenting diagnostic challenges. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2014, 138(10): 1290-4.
- Pan Z, Hu S, Li M et al. ALK-positive Large B-cell Lymphoma: a clinicopathologic study of 26 cases with review of additional 108 cases in the literature. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2017, 41(1): 25-38.
- Bhatt VR, Mourya R, Shrestha R, Armitage JO. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Cancer Treat. Rev.*, 2015, 41(6): 476-85.
- Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. Available from <http://www.ancr.nu>, accessed on 28/10/2016.
- Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. A diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2015, 26(suppl. 5): 116-25.
- Puvvada S, Kendrick S, Rimsza L. Molecular classification, pathway addition, and therapeutic targeting in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Genetics*, 2013, 206(2): 257-65.
- Rosenwald A, Staudt LM. Gene expression profiling of diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 2003, 44(suppl. 3): 41-7.
- Leich E, Hartmann ME, Burek C et al. Diagnostic and prognostic significance of gene expression profiling in lymphomas. *APMIS*, 2007, 115: 1135-1146.
- Perry AM, Mitrovic Z, Chan WC. Biological prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Control*, 2012, 19(3): 214-26.
- Lichtenstein A, Levine A, Taylor C et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am. J. Med.*, 1980, 68: 509-14.
- Ferry JA. Extranodal lymphoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2008, 132(4): 565-78.
- Perrone T, Frizzera G, Rosai J. Mediastinal diffuse large-cell lymphoma with sclerosis. A clinicopathologic study of 60 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1986, 10(3): 176-91.
- Chan JK. Mediastinal large B-cell lymphoma: new evidence in support of its distinctive identity. *Adv. Anat. Pathol.*, 2000, 7(4): 201-9.
- Matrtelli M, Ferreri AJ, Johnson P. Primary mediastinal B-cell lymphoma. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2008, 68(3): 256-63.
- Menestrina F, Chilosi M, Bonetti F et al. Mediastinal large-cell lymphoma of B-type, with sclerosis: histopathological and immunohistochemical study of eight cases. *Histopathology*, 1986, 10(6): 589-600.
- Savage KJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Oncologist*, 2006, 11(5): 488-95.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris N et al. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008.
- Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, IARC Press, 2004.
- Кременецкая А.М., Пивник А.В., Куликов С.М. и др. Лечение больных первичной медиастинальной В-клеточной лимфосаркомой со склерозом программами первой линии. *Гематология и трансфузиология*, 2001, 6(1): 10-14.
- Мазурок Л.А. Клинико-иммунологические особенности неходжкинских лимфом с первичным поражением средостения: автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 2006. 29 с.
- Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann. Oncol.*, 2006, 17(1): 123-30.
- Todeschini G, Secchi S, Morra E et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: long-term results from retrospective multicenter Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. *Br. J. Cancer*, 2004, 90(2): 372-76.
- Isaacson PG, Spenser J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology*, 1987, 11: 445-662.
- Isaacson PG, Chan JK, Tang C, Addis BJ. Low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1990, 14: 342-51.
- Sunohara M, Hara K, Osamura K et al. Mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the thymus with trisomy 18. *Intern. Med.*, 2009, 48(23): 2025-32.
- Nagasaka T, Lai R, Harada T et al. Coexisting thymic and gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissues in a patient with Sjogren's syndrome. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2000, 124: 770-3.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. WHO Classification Tumors. Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
- Warnke RA, Weiss LM, Chan JK et al. Tumors of the lymph nodes and spleen. Atlas of tumor pathology, 3rd series, Fascicle 14, Washington DC: Armed Institute of Pathology, 1995.
- King RL, Howard MT, Bagg A. Hodgkin lymphoma: pathology, pathogenesis, and a plethora of potential prognostic predictors. *Adv. Anat. Pathol.*, 2014, 21(1): 12-25.
- Shahid R, Gulzar R, Avesi L et al. Immunohistochemical Profile of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.*, 2016, 26(2): 103-7.
- Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Современная онкология. М.: Медиа Медика, 2013. 104 с.
- Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю., Франк Г.А. В-клеточные лимфомы средостения из крупных клеток. *Вопр. онкологии*, 2015, 61(2): 280-8.
- Артемьева А.С., Моталкина М.С., Семиглазова Т.Ю. и др. Клинико-морфологические особенности медиастинальной лимфомы серой зоны. *Врач*, 2015, 9: 59-63.
- Артемьева А.С. Дифференциальная диагностика В-клеточных лимфом средостения из крупных клеток: автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб., 2015. 43 с.