

К вопросу о терминологии и принципах морфологической диагностики лимфопролиферативных процессов в слюнной железе

Н. В. Кокосадзе, Н. А. Пробатова, А. М. Ковригина

РЕФЕРАТ

Questions concerning terminology and morphologic diagnosis of lymphoproliferative diseases of the salivary glands

N. V. Kokosadze, N. A. Probatova, A. M. Kovrigina

Lymphoproliferative diseases of the salivary glands can be reactive and neoplastic. Lymphoepithelial sialadenitis, LESA (early called benign lymphoepithelial lesion, BLEL or myoepithelial sialadenitis, MESA) is reactive lesion, it is associated with Sjögren's syndrome. Patients with LESA/Sjögren's syndrome have a high risk of developing salivary gland or extrasalivary lymphoma, of which the majority is MALT-lymphoma. The most important differential diagnosis of LESA is MALT-lymphoma owing to the resemblance of their morphological picture. Broad strands of marginal zone/monocytoid B cell forming lymphoepithelial lesions and monotypic immunoglobulin detection by immunohistochemistry are considered diagnostic of MALT-lymphoma.

Keywords:

MALT-lymphoma, Sjögren's syndrome, salivary gland, lymphoproliferative disease.

N. N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow

Контакты: kutsev@mail.ru

Принято в печать: 8 августа 2008 г.

Среди патологических процессов, наблюдаемых в слюнной железе, лимфоэпителиальные заболевания занимают особое место. Отсутствие единой общепринятой терминологии, применяемой в описании подобных изменений, порождает трудности в квалифицировании данных процессов как опухолевых или неопухолевых (или реактивных). В статьях последних лет можно встретить такие морально устаревшие термины как «миоэпителиальный сиаладенит (МЕСА)» или «доброкачественное лимфоэпителиальное поражение». В своей работе мы предприняли попытку найти корреляцию между морфологической картиной лимфоэпителиального процесса слюнной железы и современными терминами, установив при этом связь с ранее употребляемой терминологией.

Выраженная лимфоидная инфильтрация слюнной железы может быть как опухолевой, так и реактивной. К реактивной лимфоидной инфильтрации относят кистозную лимфоидную гиперплазию и лимфоэпителиальный сиаладенит (ранее называемый МЕСА или доброкачественное лимфоэпителиальное поражение), который может быть связан с синдромом Шегрена. У пациентов с лимфоэпителиальным сиаладенитом повышен риск развития лимфомы, нередко локализующейся в слюнной железе. Одной из часто наблюдаемых лимфом является MALT-лимфома (ранее относимая к выраженному МЕСА с наличием лимфомы). Поскольку морфологическая картина лимфоэпителиального сиаладенита и MALT-лимфомы практически одинакова, требуется иммуногистохимическое исследование с целью выявить нарушения иммуноархитектоники лимфоидной ткани, наличие aberrантного иммунофенотипа и моноклональности — данные иммуногистохимические признаки будут свидетельствовать в пользу лимфомы. При MALT-лимфоме лимфоидный инфильтрат плотный, с облитерацией ацинусов, с диффузным характером роста, фолликулы со светлыми центрами размножения присутствуют, но часто бывают колонизированными небольшими неопластическими лимфоидными элементами. Лимфоэпителиальные поражения резко выражены и содержат кластеры моноцитoidных В-клеток. В отличие от лимфоэпителиального сиаладенита, моноцитoidные В-клетки формируют широкие поля вокруг эпителиальноклеточных гнезд и, широко распространяясь, часто «связывают» вместе несколько лимфоэпителиальных поражений. При иммуногистохимическом исследовании дифференциально-диагностическую ценность представляло сравнение экспрессии антител CD20 и CD3, устанавливающее нарушение иммуноархитектоники, наблюдаемое при лимфомах; коэкспрессия В-клетками BCL2 и коэкспрессия Т-клеточного маркера CD43 на неопластических В-клетках. При окрашивании материала антителами к легким цепям κ и λ необходимо сравнивать экспрессию данных маркеров для выявления моноклональности.

Ключевые слова

MALT-лимфома, синдром Шегрена, слюнная железа, лимфоэпителиальное поражение.

Концепция лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue — MALT), непрерывно развивается более 25 лет. Это лимфоидный компонент, наблюдаемый в различных органах, не относящихся к периферическим органам иммунной системы. Различают два типа MALT: естественный, состоящий из лимфоидной ткани, физиологически присутствующей в гастроинтестинальном тракте (например, пейеровы бляшки в тонкой кишке), и приобретенный тип, который развивается в результате либо воспалительных явлений в ответ на инфекционный фактор, такой как *Helicobacter pylori*, в желудке, либо аутоиммунных процессов (например, тиреоидит Хасимото в щитовидной железе и синдром Шегрена в слюнной железе). Вследствие такой реактивной пролонгированной лимфоидной пролиферации возникший патологический клон может заместить нормальную лимфоидную популяцию, дав начало развитию злокачественной лимфомы. При этом экстранодальную лимфому, возникшую из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, назвали **MALT-лимфомой** (или экстранодальной В-клеточной лимфомой клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками).

MALT-лимфому впервые описали P. Isaacson и D. Wright в 1983 г.¹ Ранние представления первичных мест поражения касались гастроинтестинального тракта (в частности, желудка),^{1,2} легких,³ слюнных желез,^{4,5} щитовидной железы.⁶ Позднее было установлено, что MALT-лимфома может встречаться в тканях орбиты, коже и подкожных тканях, молочной железе, мочеполовом тракте, желчном пузыре и даже в таких органах и тканях, которые обычно не содержат эпителиальных структур (яички, твердая мозговая оболочка).⁷⁻¹¹ MALT-лимфома составляет около 8 % всех неходжкинских лимфом.¹² Принято считать, что экстранодальная лимфома маргинальной зоны MALT-типа, возникающая в разных анатомических областях, имеет общие иммуноморфологические признаки и всем им присуща главная тенденция — копировать или повторять структуру нормальной лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками.

За время изучения данной нозологии был выработан **ряд диагностических признаков**, общий для MALT-лимфомы различных анатомических мест возникновения. Это инфильтрация органа опухолевыми лимфоидными клетками маргинальной зоны фолликулов (центроцитоподобными или моноцитонидными В-клетками), лимфоэпителиальные поражения (инфильтрация неопластическими лимфоидными клетками эпителиальных структур), наличие фолликулов с реактивными зародышевыми центрами (с или без признаков так называемой колонизации фолликулов — «заселения» небольшими опухолевыми клетками центра размножения фолликула), плазмочитарная дифференцировка. Первичная периферическая мелкоклеточная В-клеточная лимфома MALT-типа слюнной железы является редкой опухолью и трудной диагностической проблемой для патологов.

В 1984 г. Isaacson и Wright² постулировали, что **лимфома слюнной железы** разделяет клинические и гистологические особенности с другими лимфомами, происходящими из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками. Поскольку слюнные железы не имеют естественного типа MALT, авторы предположили, что MALT является приобретенной, как проявление **миоэпителиального сиалоаденита** (muoepithelial sialadenitis — MESA).⁵ Ассоциация лимфомы слюнной железы с MESA хорошо известна. Последний характеризовался лимфоидной инфильтрацией слюнной железы, сопровождающейся ацинарной атрофией и пролиферацией протоковых клеток с формированием эпителиальных островков и часто, но не всегда был свя-

зан с синдромом Шегрена. Следует подробнее остановиться на описании MESA, чтобы внести ясность в терминологию описываемых изменений слюнной железы.

Ранее выделяли четыре группы MESA по морфологической картине: 1) ранний MESA с фокальной лимфоидной инфильтрацией; 2) выраженный MESA, демонстрирующий плотную, широко распространяющуюся лимфоидную инфильтрацию без рестрикции легкой цепи иммуноглобулинов; 3) выраженный MESA с гистологически и иммуногистохимически доказанным наличием лимфомы; 4) явная лимфома, определяемая на морфологическом уровне.

При раннем MESA структура слюнной железы оставалась интактной. Лимфоидные фолликулы локализовались вокруг крупных протоков, при этом лимфоциты фокально инфильтрировали эпителий протоков, который выглядел слегка гиперплазированным. При большем увеличении было видно, что клетки, инфильтрирующие эпителий, являются продолжением популяции клеток маргинальной зоны фолликулов; рестрикции легкой цепи на этих клетках не выявлялось. Присутствовала популяция плазматических клеток, являющихся поликлональными, т. е. содержащими иммуноглобулины разных классов, с тенденцией к концентрации вокруг протоков и к смешиванию с центроцитоподобными клетками. Т-клетки были рассеяны межфолликулярно, но большинство концентрировалось на периферии инфильтратов. Они составляли меньшинство клеток в эпителии протоков.¹³

При выраженном MESA архитектура слюнной железы большей частью была нарушена за счет лимфоидных инфильтратов, в которых были видны так называемые эпителиальные островки — группы клеток, или островки, протокового и ацинарного эпителия с четкими контурами базальной мембраны, инфильтрированные лимфоцитами.¹⁴ Резидуальные фокусы раннего MESA присутствовали по периферии поражения. Таким образом, наблюдалась эволюция от фокусов лимфоцитарной инвазии протокового эпителия в характерные эпителиальные островки. Лимфоидный инфильтрат содержал множество фолликулов с центрами размножения, сливающимися с зоной мантии и едва различимой зоной центроцитоподобных клеток вокруг эпителиальных островков. Концентрация Т-клеток наблюдалась по периферии фолликулов, в то время как рассеянные Т-клетки обнаруживались и внутри инфильтрата. Большинство лимфоцитов в эпителиальных островках было В-клетками, но отдельные Т-клетки также присутствовали. Отмечалась поликлональная природа В-клеточного инфильтрата и популяции плазматических клеток. Последние имели тенденцию концентрироваться вокруг эпителиальных островков.

При выраженном MESA с наличием лимфомы количество центроцитоподобных клеток значительно возрастает, они обычно сосредоточены вокруг эпителиальных островков. Их морфология описана в деталях. Варианты размера: от средних округлых клеток с хорошо очерченным ободком светлой цитоплазмы — так называемый светлоклеточный вариант; клетки с более типичной центроцитоподобной морфологией, которая тождественна истинным центроцитам; средние или укрупненные клетки с более выраженными ядрышками. В одних случаях поля центроцитоподобных клеток были небольшими и тесно связанными с эпителиальными островками, в других — широкие зоны центроцитоподобных клеток распространялись эксцентрически, с инфильтрацией эпителиальных островков, вызывая их деструкцию. Присутствовало множество фолликулов с разной степенью искажения формы как фолликулярных центров, так и зоны мантии, но в части случаев были

полностью диффузно замещенные centrocytopодобными клетками инфильтраты. Иммуногистохимическая картина демонстрировала рестрикцию легкой цепи как в centrocytopодобных клетках, так и в клетках эпимиеоэпителиальных островков. Плазматические клетки лишь в некоторых случаях были моноклональными (монотипическими), т. е. опухолевыми. Они имели тенденцию концентрироваться вокруг эпимиеоэпителиальных островков. Данная картина, как мы видим, полностью соответствует проявлениям MALT-лимфомы (рис. 1).^{4,5}

При явной лимфоме слюнная железа инфильтрирована крупными blastopодобными клетками с выраженной цитоплазмой, но с окружением из популяции centrocytopодобных клеток. Популяция монотипических плазматических клеток также может присутствовать. Подобная картина соответствует blastному варианту лимфомы (диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), возникшей *de novo* или путем трансформации из MALT-лимфомы.²

MESA, таким образом, был представлен целым спектром морфологических изменений в слюнной железе и включал помимо сиалоаденита лимфому MALT-типа, а также диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

Поскольку MESA не редко является морфологическим субстратом болезни и синдрома Шегрена, мы сочли целесообразным остановиться на этой проблеме как в историческом аспекте, так и в терминологическом плане. Целый ряд терминов использовался для этого патологического процесса в слюнной железе. **Микулич** в 1892 г. сделал сообщение о 42-летнем пациенте с симметричным увеличением слезных и слюнных желез. Он определил это как доброкачественное поражение неизвестной этиологии и исключил из этой категории лимфому или другие специфические причины увеличения слюнных и слезных желез. Позднее в литературе подобная картина была определена как болезнь Микулича или синдром Микулича. В 1952 г. **J. Godwin**¹⁵ описал патоморфологические признаки 10 случаев поражения слюнной железы, состоящих из лимфоидной гиперплазии с инфильтрацией эпителия, которое предположительно было отнесено к болезни Микулича; он ввел термин «**доброкачественное лимфоэпителиальное поражение**» (benign lymphoepithelial lesion — BLEL) и предложил это в качестве синонима болезни Микулича. В 1953 г. **W. Morgan** и **B. Castleman**,¹⁶ игнорируя более ранний доклад Гудвина, описали гистологические признаки 18 случаев и предположили, что это особая патологическая сущность, называемая болезнью Микулича. Морган и Кастлеман представили первое четкое описание характерного поражения слюнных протоков, которым они дали наименование эпимиеоэпителиальных островков, т. к. верили, основываясь на морфологических наблюдениях, что в них присутствовали как эпителиальные, так и миоэпителиальные клетки. Они были поражены сходством между их наблюдениями и пациентами, описанными Шегреном, и пришли к соглашению, что болезнь Микулича была лишь одной из манифестаций более генерализованного симптомокомплекса, известного как синдром Шегрена. Клинический синдром описан Шегреном как сухой кератоконъюнктивит (сухие глаза и сухой рот), переменное увеличение слюнных и слезных желез, частое наличие сывороточных аутоантител разных типов и другие диффузные поражения соединительной ткани, такие как ревматоидный артрит.

С началом иммуногистохимической эры в 1970–1980-х годах природа лимфоидных пролифератов была верифицирована как лимфома низкой степени злокачественности, в связи с чем термин BLEL был исключен из употребления. В это время и появился термин «миоэпителиальный сиалоаденит» (MESA). Однако сейчас известно, что нелимфоид-

ные клетки, вовлеченные в это поражение, являются не миоэпителиальными клетками, как считали ранее, а базальными эпителиальными клетками. Поэтому термин «**лимфоэпителиальное поражение**» (lymphoepithelial lesion — LEL) является сейчас общепринятым по отношению к структурам, образованным моноцитотидными В-клетками и/или клетками маргинальной зоны, инфильтрирующими эпителий при MALT-лимфоме всех локализаций (рис. 2–4).

Таким образом, в настоящее время термины «эпимиеоэпителиальные островки» и «миоэпителиальный сиалоаденит» заменены терминами «**лимфоэпителиальное поражение**» и «**лимфоэпителиальный сиалоаденит**» (lymphoepithelial sialadenitis — LESA). Аббревиатура LESA пришла на смену MESA. У всех пациентов с синдромом Шегрена в слюнных железах наблюдалась морфологическая картина, известная сейчас как LESA. Однако только 50 % пациентов с LESA имели синдром Шегрена. У пациентов с другими диффузными болезнями соединительной ткани, особенно с ревматоидным артритом, мог наблюдаться LESA; кроме того, он мог возникнуть как изолированное увеличение слюнной железы у пациентов без других ассоциированных болезней. Термин «LESA/синдром Шегрена» используется применительно к пациентам с синдромом Шегрена (все они имеют LESA) и к пациентам с LESA без синдрома Шегрена. Синдром Шегрена¹⁷ характеризуется лимфоидной инфильтрацией экзокринных желез с активацией поликлональных В-клеток (что обуславливает наличие множественных аутоантител как против органоспецифических, так и органнеспецифических аутоантител). Риск развития неходжкинских лимфом у пациентов с данным синдромом в 44 раза выше чем в общей популяции. В настоящее время понятна этиопатогенетическая связь между данными патологическими процессами. В большинстве случаев у пациентов с синдромом Шегрена развивалась именно MALT-лимфома (реже — фолликулярная лимфома), которая могла трансформироваться в лимфому высокой степени злокачественности (диффузную В-крупноклеточную), или же лимфома высокой степени злокачественности возникла *de novo*.

Таким образом, у пациентов с длительно текущим синдромом Шегрена в слюнной железе наблюдается выраженный LESA, который необходимо дифференцировать с MALT-лимфомой.¹⁸ Поскольку морфологическая картина этих двух поражений практически одинакова, требуется иммуногистохимическое исследование с целью выявить нарушения иммуноархитектоники лимфоидной ткани, наличие aberrантного иммунофенотипа и моноклональности — данные иммуногистохимические признаки будут свидетельствовать в пользу лимфомы.

LESA характеризуется лимфоидной инфильтрацией ткани слюнной железы с фолликулярной гиперплазией, окружающей и инфильтрирующей протоки, с дезорганизацией и пролиферацией протокового эпителия, с формированием так называемых лимфоэпителиальных поражений (рис. 5).

Дольковая архитектура железы остается сохранной. Лимфоэпителиальные поражения наиболее выражены в околоушных железах; они могут отсутствовать в поднижнечелюстных, малых слюнных и в слезных железах. Может наблюдаться кистозное расширение слюнных протоков, но они менее выраженные, чем в так называемой кистозной лимфоидной гиперплазии, о которой будет сказано ниже. Реактивные фолликулы множественные, с крупными светлыми зародышевыми центрами, часто неправильных очертаний, с неширокой зоной мантии/маргинальной зоной. Межфолликулярные области заняты малыми лимфоцитами с рассеянными иммунобластами, часто с большим количеством плазматических клеток, не образующих широких полей. Процесс

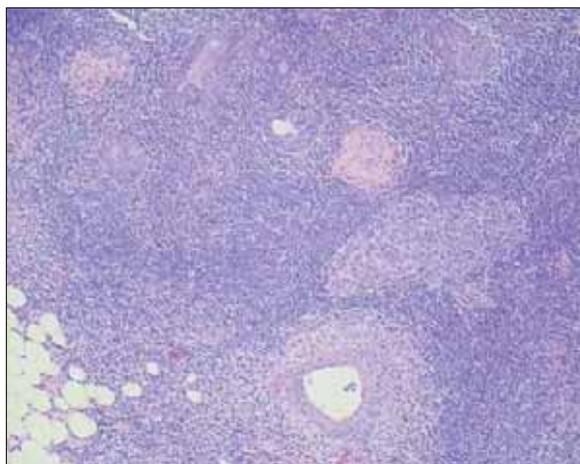


Рис. 1. Общий вид лимфоидноклеточного инфильтрата слюнной железы при MALT-лимфоме с формированием реактивного лимфоидного фолликула со светлым зародышевым центром и лимфоэпителиальными поражениями. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 63$

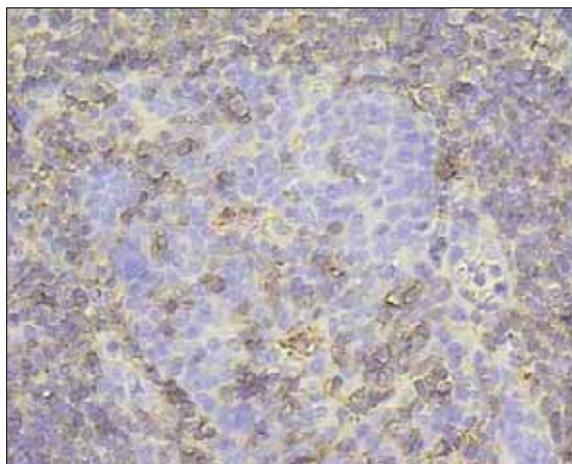


Рис. 4. Лимфоэпителиальное поражение протока слюнной железы. Иммуногистохимическое окрашивание: экспрессия CD20 на В-лимфоцитах, инфильтрирующих эпителий протоков слюнной железы. Эпителиальные клетки протока негативны при окрашивании, $\times 200$

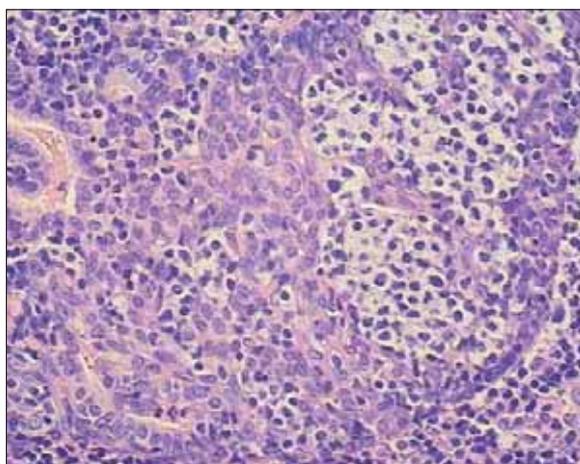


Рис. 2. Лимфоэпителиальное поражение протока слюнной железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

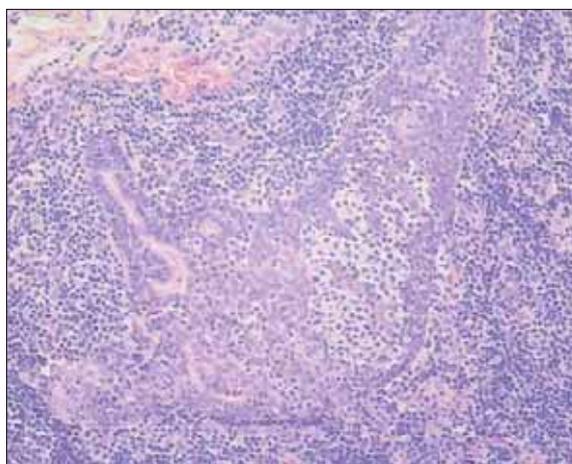


Рис. 5. Общий вид лимфоидноклеточного инфильтрата слюнной железы с формированием лимфоэпителиального поражения протока. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

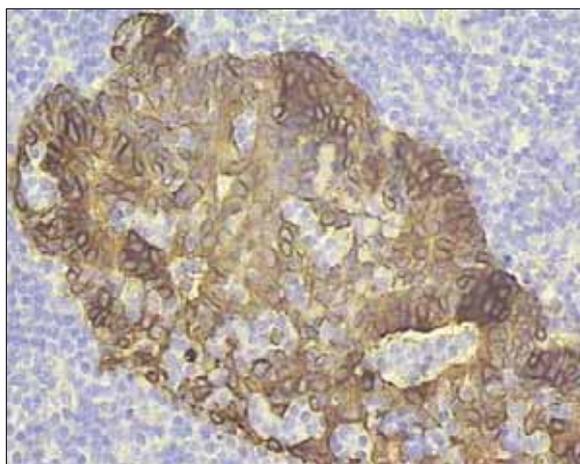


Рис. 3. Лимфоэпителиальное поражение протока слюнной железы. Иммуногистохимическое окрашивание: экспрессия панцитокератина (клон АЕ1/АЕ3) на клетках эпителия протоков слюнной железы. Лимфоидные клетки, инфильтрирующие эпителий протока, негативны при окрашивании, $\times 200$

обычно является диффузным или мультифокальным в слюнной железе, но небольшие островки нормальных ацинусов часто сохраняются. В LESA моноцитoidные В-клетки марги-

нальной зоны находятся в агрегатах в лимфоэпителиальных поражениях и не обнаруживаются в диффузных лимфоидных инфильтратах. Если же они присутствуют (особенно вокруг лимфоэпителиальных поражений в виде широкой зоны или анастомозирующих полос), то встает вопрос о наличии MALT-лимфомы. Другой важный признак лимфомы — наличие полей плазматических клеток с/без телец Dutcher (внутриядерные включения иммуноглобулина).

LESA, как полагают, является аутоиммунным заболеванием. Считалось, что вирус Эпштейна—Барр — этиологический фактор, хотя это не подтвердилось в большинстве случаев.¹⁹ Вирус гепатита С ассоциирован с LESA в небольшом проценте случаев. Данная находка интригует, т. к. гепатит С связан с другими аутоиммунными нарушениями и В-клеточными лимфомами низкой степени злокачественности, такими как макроглобулинемия Вальденстрема и криоглобулинемия. Отмечена возрастающая частота случаев LESA у пациентов с ВИЧ-инфекцией или СПИДом.^{19,20} Последнее заставляет обратиться к описанию другой неопухолевой (реактивной) лимфоидной пролиферации в ткани слюнной железы — **кистозной лимфоидной гиперплазии при СПИДе**.^{21,22}

Эти больные обычно имеют одно- или двустороннее увеличение слюнных желез с прогрессирующей генерализованной

лимфаденопатией. Несмотря на сходство с MALT-лимфомой, пациенты не являются группой риска по развитию этой лимфомы. В слюнных железах наблюдаются единичные или множественные кисты, выстланные цилиндрическим эпителием, которые сходны с таковыми в LESA, окружены выраженным лимфоидным инфильтратом с инфильтрацией эпителия лимфоцитами. Поражение может быть единичным, хорошо очерченным или многоузловым, плохо очерченным процессом. В лимфоидном инфильтрате — крупные реактивные фолликулы с зародышевыми центрами, в которых часто наблюдается фолликулярный лизис, подобный таковому в реактивных лимфоузлах у ВИЧ-положительных пациентов. В межфолликулярных областях — полиморфно-клеточный инфильтрат из малых лимфоцитов, плазматических клеток и иммунобластов. Моноцитонидные В-клетки присутствуют в эпителии в малых агрегатах и могут формировать лимфоэпителиальные поражения, но не образуют широких полей. Лимфоидные и плазматические клетки экспрессируют поликлональные легкие цепи иммуноглобулинов и потому не являются неопластическими. При дифференциальном диагнозе (с MALT-лимфомой) необходимо отметить отсутствие интерфолликулярной расширенной маргинальной зоны у фолликулов при кистозной лимфоидной гиперплазии. Наличие широкого поля или зоны плазматических клеток вызывает подозрение в отношении MALT-лимфомы, в таком случае необходимо иммуногистохимическое исследование на замороженных и/или парафиновых срезах.²³⁻²⁵ Если экстрафолликулярные лимфоциты и плазматические клетки поликлональны, особенно при наличии ВИЧ-инфекции, поражение может быть признано доброкачественным.

При **MALT-лимфоме**, в отличие от LESA и кистозной фолликулярной гиперплазии, лимфоидный инфильтрат выглядит плотным, с облитерацией ацинусов, с диффузным или локализованным характером роста. Фолликулы со светлыми центрами размножения присутствуют, но часто бывают колонизированными меньшими неопластическими лимфоидными элементами. Лимфоэпителиальные поражения резко выражены и содержат кластеры моноцитонидных В-клеток. В отличие от LESA, моноцитонидные В-клетки формируют широкие поля вокруг эпителиально-клеточных гнезд, широко распространяясь, часто «связывают» вместе несколько лимфоэпителиальных поражений.

Таким образом, имеются принципиальные различия на светооптическом уровне при малом увеличении.^{20,26,27} При LESA преобладает картина фолликулярной гиперплазии со слабо выраженными лимфоэпителиальными поражениями, а при MALT-лимфоме — широкие диффузные поля лимфоидных клеток, захватывающие межфолликулярные регионы, с выраженными лимфоэпителиальными поражениями. Плазматические клетки при MALT-лимфоме часто бывают множественными, дискретно расположенными или формируют скопления. Среди мелкоклеточного инфильтрата отмечается наличие рассеянных в том или ином количестве иммунобластов.

В нашей работе мы попытались изучить морфоиммуногистохимическую картину MALT-лимфомы слюнной железы, провести дифференциальную диагностику с другими не-

опухолевыми процессами в слюнной железе, выделить ряд диагностических особенностей MALT-лимфомы, развившейся в слюнной железе, по сравнению с другими локализациями данной нозологической единицы. Учитывая опыт собственных наблюдений биопсийного материала околоушных слюнных желез у 47 пациентов с синдромом Шегрена, мы хотели бы остановиться на некоторых важных иммуногистохимических дифференциально-диагностических критериях.

При **иммуногистохимическом исследовании** дифференциально-диагностическую ценность представляло сравнение экспрессии антител CD20 и CD3: преобладание CD20-позитивных В-лимфоцитов над CD3-позитивными Т-лимфоцитами свидетельствует о нарушении иммуоархитектоники, наблюдаемом при лимфомах. Как говорилось выше, при реактивных (неопухолевых) процессах Т-лимфоциты в лимфоидноклеточном инфильтрате преобладают над В-лимфоцитами или Т- и В-лимфоциты находятся приблизительно в равном соотношении.

Следующий важный признак — коэкспрессия В-клетками *bcl2* и коэкспрессия Т-клеточного маркера CD43 на неопластических В-клетках. Необходимо сравнить экспрессию *bcl2* и CD43 со множеством других Т- и В-клеточных маркеров для определения истинной коэкспрессии. При В-клеточной лимфоме экспрессия CD43 будет сопоставима с экспрессией пан-В-клеточного маркера, такого как CD20; напротив, при реактивных процессах экспрессия CD43 будет сопоставима с экспрессией Т-клеточных маркеров CD3, CD5. При окрашивании материала антителами к легким цепям κ и λ необходимо сравнивать экспрессию данных маркеров для выявления моноклональности. Последняя считается доказанной, если экспрессия одной цепи преобладает над другой в соотношении 10:1 или даже полностью ее вытесняет. В тех случаях, когда при иммуногистохимическом исследовании выявлены данные признаки наряду с отсутствием экспрессии CD10, *cyclinD1* и отсутствием коэкспрессии на опухолевых клетках CD23 и CD5, диагноз MALT-лимфомы не вызывает сомнений.

При дифференциальной диагностике с другими мелкоклеточными лимфомами учитываются общепринятые для вариантов лимфом иммунофенотипы опухолевых клеток. Можно наблюдать фолликулярную лимфому I-II типа по клеточному составу: опухолевые клетки в противоположность MALT-лимфоме будут экспрессировать CD10, коэкспрессировать CD23. При лимфоме зоны мантии в отличие от MALT-лимфомы отмечается коэкспрессия CD5, экспрессия *cyclinD1*.

Суммируя изложенное, хочется подчеркнуть, что диагностика лимфопролиферативных процессов слюнной железы трудна из-за малого объема биопсийного материала, крайнего морфологического сходства реактивных и опухолевых лимфоидных инфильтратов, терминологических несоответствий. Онкологическая настороженность для пациентов с длительно текущим синдромом Шегрена или иной лимфоидной пролиферацией в слюнной железе, детальный анализ морфологической картины с обязательным применением иммуногистохимического метода помогут в патоморфологической диагностике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isaacson P., Wright D. H. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410-6.
2. Isaacson P., Wright D. H. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53: 2515-24.

3. Addis B. J., Hujek E., Isaacson P. Primary pulmonary lymphoma: a re-appraisal of its histogenesis and its relationship to pseudolymphoma and lymphoid interstitial pneumonia. *Histopathology* 1988; 13: 1-17.
4. Colby T. V., Dorfman R. F. Malignant lymphomas involving the salivary glands. *Pathol. Annu.* 1979; 2(143): 307-15.
5. Hujek E., Smith W. J., Isaacson P. G. Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis. *Hum. Pathol.* 1988; 19(7): 766-76.

6. Hujek E., Isaacson P. G. Primary B-cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum. Pathol.* 1988; 19: 1315-26.

7. Wotherspoon A. C., Diss T. C., Pan L. X. et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of the conjunctiva: mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma. *Histopathology* 1993; 23: 417-24.

8. Bailey E. M., Ferry J. A., Harris N. L. et al. Marginal zone lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type) of skin and subcutaneous tissue: a study of 15 patients. *Am. Surg. Pathol.* 1996; 20: 1011–23.
9. Mattia A. R., Ferry J. A., Harris N. L. Breast lymphoma: a B-cell spectrum including the low-grade B-cell lymphoma of the mucosa associated lymphoid tissue. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17: 574–87.
10. Pelstring C. L., Essel J. H., Kurtin P. J. et al. Diversity of organ site involvement among malignant lymphomas of mucosa-associated tissues. *Am. J. Clin. Pathol.* 1991; 96: 738–45.
11. Kumar S., Kumar D., Kaldjian E. P. et al. Primary low-grade B-cell lymphoma of the dura: a mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1997; 21: 81–7.
12. Harris N. L., Jaffe E. S., Diebold J. et al. The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Ann. Oncol.* 1999; 10: 1419–32.
13. Butcher E. C., Picker L. J. Lymphocyte homing and homeostatis. *Science* 1996; 272: 60–6.
14. Yoshihara T., Morita M., Ishii T. Ultrastructure and threedimensional imaging of epimyoepithelial islands in benign lymphoepithelial lesions. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1995; 252: 106–11.
15. Godwin J. T. Benign lymphoepithelial lesion of parotid gland. *Cancer* 1952; 5: 1089–103.
16. Morgan W. S., Castleman B. A clinicopathologic study of “Mikulicz’s disease”. *Am. J. Clin. Pathol.* 1953; 29: 471–503.
17. Harris N. L. Lymphoid Proliferations of the salivary glands. *Am. J. Clin. Pathol.* 1999; 111 (Suppl. 1): 94–103.
18. Voulgarelis M., Dafni U. G., Isenberg D. A. et al. Malignant lymphoma in primary Sjgren’s syndrome. *Arthrit. Rheum.* 1999; 42(8): 1765–72.
19. Smith F. B., Rajdeo H., Panesar N. et al. Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland in intravenous drug users. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988; 112: 742–5.
20. Finfer M. D., Schinella R. A., Rathstein S. G. et al. Cystic parotid lesions in patients at risk for the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1988; 114: 1290–4.
21. Labouyrie E., Merlio J. P. H., Beylot-Barry M. et al. Human immunodeficiency virus type 1 replication within cystic lymphoepithelial lesion of the salivary gland. *Am. J. Clin. Pathol.* 1993; 100: 41–6.
22. Elliott J. N., Oertel Y. C. Lymphoepithelial cysts of the salivary glands: histologic and cytologic features. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990; 93: 39–43.
23. Zettl A., Meister S., Katzenberger T. et al. Immunohistochemical analysis of B-cell lymphoma using tissue microarrays identifies particular phenotypic profiles of B-cell lymphomas. *Histopathology* 2003; 43: 209–19.
24. Qin C., Pan Y., Hashimoto J. et al. Destructive processes of salivary gland parenchyma and development of epimyoepithelial islands assessed by immunohistochemistry. *Arch. Anat. Cytol. Pathol.* 1994; 42: 16–25.
25. Koullis A., Isaacson P. G., Dogan A. The immunophenotype of tumour infiltrating T-cell (TIL) in low grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *J. Path.* 1997; 181(Suppl.): 57A.
26. Simpson R. H. W., Sarsfield P. T. L. Benign and malignant lymphoid lesions of the salivary glands. *Curr. Diagn. Pathol.* 1997; 4: 91–9.
27. Rawal A., Finn W. G., Schnitzer B. et al. Site-specific morphologic differences in extranodal marginal zone B-cell lymphomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131: 1673–8.