

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕХОДЖКИНСКИХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

А.М. Ковригина, Н.А. Пробатова
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В статье рассматриваются вопросы морфологической и иммуногистохимической диагностики неходжкинских В-клеточных лимфом. Проводится сопоставление иммунофенотипа В-клеточных лимфоидных опухолей, их «нормальных» клеточных аналогов с учетом четырех этапов В-клеточной дифференцировки: В-клетки-предшественницы костного мозга, зрелой наивной В-клетки, В-клетки с фолликулярной дифференцировкой, постфолликулярной В-клетки. Предложены алгоритмы иммуногистохимической дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, В-клеточные лимфы, диагностика, морфология, иммунофенотип

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NON-HODGKIN'S B-CELL LYMPHOMAS

A.M. Kovrigina, N.A. Probatova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This article reviews the problems of morphological and immunohistochemical diagnosis of non-Hodgkin's B-cell lymphomas. We compared immunophenotype of B-cell lymphoid neoplasms and their «normal cell» analogs taking into account 4 stages during B-cell differentiation: bone marrow B-cell precursors, mature naive B cells, B cells with follicular differentiation, and postfollicular B cells. We proposed an algorithm of immunohistochemical differential diagnosis.

Keywords: non-Hodgkin's lymphomas, B-cell lymphomas, diagnosis, morphology, immunophenotype

В последние 30 лет применение новых технологий, включая поли- и моноклональные антитела, иммуногистохимическую технику, молекулярно-генетические методы исследования реаранжировки генов иммуноглобулинов и генов Т-клеточных рецепторов, сыграло решающую роль в изучении биологических основ и в диагностике лимфом. В свою очередь детальная биологическая характеристика заболевания служит основой для создания новых морфологических классификаций, что позволяет на более высоком уровне, с применением иммунологических и молекулярных методов исследования осуществлять диагностику и дифференциальную диагностику лимфом, сходных на светооптическом уровне. В настоящее время золотым стандартом диагностики лимфомы стало морфологическое исследование с последующим иммунофенотипированием в целях верификации варианта лимфомы и выявления возможных прогностических маркеров. Иммунофенотипирование можно проводить на свежем замороженных срезах (чаще с помощью метода непрямой флюоресценции) и на срезах с парафинового блока с помощью иммуногистохимического (иммуноферментного) метода. Возможность использования парафинового материала для верификации диагноза и варианта лимфомы обусловила широкое применение иммуногистохимического метода. Для иммуногистохимического метода в гематологии применяются поли- (кроличьи) и моноклональные (мышинные) антитела, входящие в номенклатуру CD (кластеров лейкоцитарной дифференцировки), антитела к активационным антигенам, онкобелкам, различным классам иммуноглобулинов (Ig), легким цепям и многие другие.

В-клеточные лимфомы

В-клеточные лимфомы составляют до 85% неходжкинских лимфом и происходят из В-клетки на различных стадиях дифференцировки.

Понимание взаимосвязи между опухолевыми клетками и их нормальными аналогами является основой классификации лимфом ВОЗ (2001) [1].

Выделяют 4 этапа В-клеточной дифференцировки: костномозговые клетки-предшественницы (про-В-клетка, пре-В-клетка, незрелая В-клетка); зрелые наивные В-клетки; фолликулярные В-клетки (центробласт и центроцит); постфолликулярные В-клетки (В-клетка памяти, плазматическая клетка). Среди маркеров костномозговой дифференцировки, включающих CD10, CD19, CD34, CD79α необходимо особенно выделить TdT (терминальную дезокси-нуклеотидилтрансферазу) и PAX 5 (BSAP). На уровне костномозговой дифференцировки в В-клетках начинается реаранжировка генов локуса тяжелых цепей иммуноглобулинов. После завершения процесса рекомбинации ген TdT выключается. Таким образом, все периферические (зрелые) В-клетки TdT-негативны. BSAP (В-клеточный специфический белок) — ядерный ДНК-связывающий белок, кодируемый геном PAX 5. PAX 5 играет важную роль на всех этапах развития и созревании В-клетки, начиная с костномозговой В-клетки и заканчивая уровнем плазмочитарной дифференцировки [2—5]. Следует подчеркнуть, что цитоплазматическая экспрессия CD79α не является основой для верификации В-клеточной линейной дифференцировки (В-лимфобластной лимфомы из предшественников), выявляется на ранних этапах коммитации клетки-предшественницы, после чего может быть выбран В-, Т/ЕК-клеточный или миелоидный путь дифференцировки. Экспрессия PAX 5 является признаком детерминированной В-клеточной дифференцировки.

Маркерами фолликулярной дифференцировки являются CD10 и транскрипционный фактор BCL-6, что отличает В-клетку фолликула от зрелой наивной В-клетки. Таким образом, CD10 (CALLA — общий антиген острого лимфобластного лейкоза, другое название — непри-

лизин) экспрессируется костномозговыми клетками-предшественниками на стадиях про-В-, пре-В-клетки, незрелой В-клетки костного мозга, не выявляется на стадии зрелой наивной В-клетки и вновь экспрессируется В-клетками на уровне фолликулярной дифференцировки.

BCL-6 — антиапоптотический белок, являющийся ключевым регулятором формирования и функции зародышевого центра [6]. BCL-6 ингибирует дифференцировку В-клеток зародышевого центра фолликула в плазматические клетки путем связывания с трансдуцерами и активаторами, предотвращающими экспрессию главного регулятора плазмоклеточной дифференцировки Blimp-1. Блокировка экспрессии BCL-6 в условиях нормы необходима для дальнейшей дифференцировки В-клеток. У человека в условиях физиологической нормы высокий уровень BCL-6 обнаруживается в В-клетках зародышевого центра — центробластах и центроцитах и не выявляется в клетках пре- и постфолликулярных стадий. Кроме того, BCL-6 экспрессируется фолликулярными CD4-положительными Т-клетками, активированными CD30-положительными лимфоидными клетками. Необходимо подчеркнуть, что в условиях нормы клетки зародышевых центров вторичных фолликулов не экспрессируют антиапоптотический белок BCL-2, т.е. нечувствительны к сигналам блокировки апоптоза по митохондриальному пути.

Плазмоклеточная дифференцировка начинается в светлой зоне зародышевого центра, ассоциирована с миграцией В-клетки за пределы фолликула и может быть идентифицирована с помощью иммуногистохимического окрашивания с использованием антител к CD38, CD138 (Syndecan-1), MUM.1/IRF4 (множественная миелома 1/интерферонрегуляторный фактор-4). MUM.1 экспрессируется на поздней стадии фолликулярной и постфолликулярной (плазмоцитарной) дифференцировки В-клеток; положительны в основном плазматические клетки, единичные В-клетки фолликулов, а также небольшая часть Т-клеток. На этом этапе, как правило, снижается экспрессия пан-В-клеточных антигенов CD19, CD20, PAX 5, поверхностного Ig, что сопровождается возрастанием цитоплазматической секреции Ig.

В результате В-клеточной дифференцировки различают 3 главные зрелые формы В-клеток:

- зрелая наивная В-клетка;
- В-клетка зародышевого центра фолликула;
- постфолликулярная В-клетка.

Нормальные (неопухолевые) клеточные аналоги периферических В-клеточных лимфом принадлежат к одной из вышеуказанных трех зрелых форм В-клеток. Неходжкинские лимфомы со зрелым иммунофенотипом имеют различную морфологию, клиническое течение и прогноз, что во многом детерминировано степенью дифференцировки неопухолевого аналога.

Классификация ВОЗ опухолей лимфоидной ткани (2001)

Опухоли из предшественников В-клеток

Лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников В-клеток.

Зрелые В-клеточные опухоли

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/лимфома из малых лимфоцитов (МЛМ).

В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.

Лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема.

Лимфома маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗ).

Волосатоклеточный лейкоз.

Плазмоклеточные опухоли:

- плазмоклеточная миелома;
- плазмоцитома;
- болезни отложения моноклональных иммуноглобулинов.

Болезни тяжелых цепей.

Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны из ассоциированной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани (МАЛТ-лимфома).

Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны.

Фолликулярная лимфома (ФЛ).

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ).

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ДККЛ).

Медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома.

Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома.

Первичная лимфома серозных оболочек.

Лимфома/лейкоз Беркитта.

В-клеточный лимфоматоидный гранулематоз.

Далее кратко обозначим вопросы морфологической дифференциальной диагностики наиболее часто встречающихся В-клеточных лимфом, объединенных в соответствующие группы. Верификация варианта лимфомы возможна при иммуногистохимическом исследовании с использованием правильно сформированной панели поли- и моноклональных антител, позволяющей выявить «диагностический» комплекс положительных реакций или «маркерный» антиген.

Дифференциальная диагностика лимфобластной лимфомы и лимфомы Беркитта

Морфологическим субстратом лимфобластной лимфомы (из предшественников) являются бластные клетки средних размеров с округло-овальными и неправильными ядрами, высокими ядерно-цитоплазматическим соотношением и митотической активностью.

Проведение иммуногистохимического исследования необходимо для установления В- или Т-линейной принадлежности лимфобластной лимфомы, так как на светооптическом уровне лимфобластные лимфомы из В- и Т-клеток-предшественников неразличимы. При наличии морфологической картины бластной лимфомы, представленной мономорфными клетками средних раз-

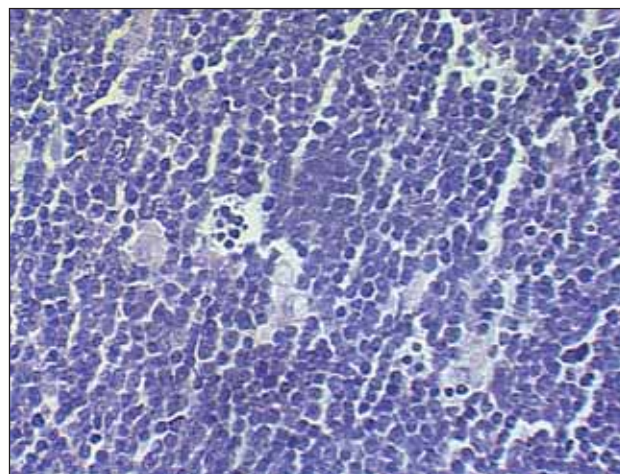


Рис. 1. Лимфобластная лимфома с Беркиттоподобным участком. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

Таблица 1. Иммуногистохимическая дифференциальная диагностика лимфобластной лимфомы и лимфомы Беркитта

Маркеры	TdT	PAX 5	CD10	Пан-Т-линейные антигены	IgM	CD20	CD43	BCL-6	Ki-67
В-лимфобластная лимфома	+	+	+	-	-	- (редко +, слабая гетерогенная реакция)	-/+	-/+	Около 90% опухолевых клеток
Т-лимфобластная лимфома	+	-	+	+	-	-	+	-/+	То же
Лимфома Беркитта	-	+	+	-	+	+	+	+	Около 100% опухолевых клеток

меров с округло-овальными ядрами с наличием Беркитоподобных участков (рис. 1), необходима дифференциальная диагностика с лимфомой Беркитта, имеющей фолликулярное происхождение. Алгоритм иммуногистохимической дифференциальной диагностики приведен в табл. 1.

При дифференциальной диагностике В-лимфобластной лимфомы и лимфомы Беркитта важными дифференциально-диагностическими маркерами являются:

- положительная реакция с TdT (рис. 2), при лимфоме Беркитта отрицательна;
- реакция с CD20: мономорфная интенсивная мембранная реакция при лимфоме Беркитта и гетерогенная слабоположительная мембранная реакция в части клеток при В-лимфобластной лимфоме. Реакции с PAX 5 и CD79α в обоих случаях положительны;
- отчетливая мембранная экспрессия IgM при В-лимфобластной лимфоме отсутствует.

Дифференциальная диагностика мелкоклеточных В-клеточных лимфом

Группа мелкоклеточных В-клеточных лимфом включает:

- ЛМЛ;
- ЛКМ;
- ФЛ;
- ЛКМЗ.

Все вышеперечисленные лимфомы могут в той или иной степени проявлять признаки плазмощитарной дифференцировки, что на светооптическом уровне позволяет предположить их В-клеточное происхождение.

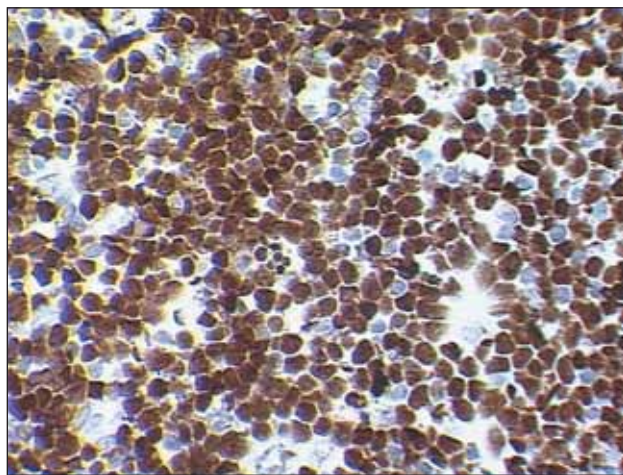


Рис. 2. Лимфобластная лимфома. Опухолевые клетки экспрессируют TdT. Авидин-биотин-пероксидазный метод. Экспрессия опухолевыми клетками PAX 5, ув. 100

ЛМЛ

Морфологическая картина ЛМЛ, идентичная субстрату В-ХЛЛ, характеризуется диффузным разрастанием опухолевых клеток с морфологией малых лимфоцитов: клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, неотчетливыми ядрышками. В разном количестве встречаются пролимфоциты — клетки средних размеров с отчетливыми центрально расположенными небольшими ядрышками — и параиммуобласты. Наличие в опухолевой популяции клеток с неправильными ядрами создает трудности в дифференциальной диагностике с другими мелкоклеточными лимфомами. Такие наблюдения получили название «атипичного варианта ЛМЛ».

В настоящее время выделяют 2 группы больных ЛМЛ/В-ХЛЛ. 1-я группа составляет 30—40% от всех случаев, характеризуется отсутствием соматических гипермутаций генов варибельной области тяжелых цепей Ig (IgV_H) опухолевых клеток и является прогностически неблагоприятной. Маркерами неблагоприятного течения, тесно коррелирующими с отсутствием вышеуказанных мутаций опухолевого клона, являются активационный антиген CD38 (более 30% позитивных опухолевых клеток) и ZAP 70 — белок, ассоциированный с ζ-цепью Т-клеточного рецептора (более 20% положительных опухолевых клеток) [7]. Если В-клетка-предшественница ЛМЛ прошла фолликулярную дифференцировку, а значит, имеет мутации IgV_H, клиническое течение ЛМЛ более благоприятно.

ЛКМ

Опухолевым субстратом являются клетки с неправильными и округло-овальными светлыми ядрами, нередко отчетливо видны признаки перинуклеарной конденсации хроматина. Морфологически выделяют классический, мелкоклеточный, бластоидный и плеоморфный варианты. Маркером данного варианта лимфомы является гиперэкспрессия белка cyclin D1, обусловленная t(11;14)(q13;q32) [8]. По нашему мнению, диагноз ЛКМ может быть верифицирован при иммуногистохимическом исследовании при наличии ядерной экспрессии cyclin D1 («внутренний» положительный контроль — гистиоциты) в сочетании со слабой экспрессией p27 (рис.3) по сравнению с неопухолевыми лимфоидными клетками («внутренний» положительный контроль). В этом случае исследование на наличие t(11;14) с помощью FISH-метода не является обязательным.

ФЛ

ФЛ несет в себе черты предсуществующего вторичного фолликула: ее клеточный состав включает в себя центроциты и центробласты, в основе нодулей имеется организованная сеть фолликулярных дендритических клеток

(ФДК), присутствует выраженная инфильтрация Т-клетками с наличием фолликулярных Т-клеток-хелперов.

По клеточному составу выделяют III цитологических типа ФЛ, причем III цитологический тип предложено разделять на IIIA и IIIB [9, 10]. Воспроизводимость результатов исследования далека от идеала по крайней мере по двум причинам: при гистологическом исследовании нередко трудно с уверенностью дифференцировать ФДК с округло-овальным ядром и центробласт; в связи с трудностями визуализации диффузных участков роста без иммуногистохимического выявления сети ФДК. Важно подчеркнуть что уровень пролиферативной активности, оцениваемый по экспрессии Ki-67, не может служить индикатором цитологического типа и варьирует в диапазоне 10—75% при различных цитологических типах ФЛ.

Клеткой-предшественницей ФЛ является фолликулярная В-клетка, несущая мутации генов IgV_H и признаки продолжающихся гипермутаций (внутриклоновая гетерогенность). Цитогенетическим маркером ФЛ является t(14;18)(q32;q21), которая отмечается примерно в 85% случаев ФЛ I и II цитологического типов. Необходимо заметить, что данная транслокация отмечается в 15—20% случаев В-ДККЛ, что, возможно, является признаком опухолевой трансформации ФЛ: трансформация ФЛ в В-ДККЛ в течение первых 10 лет после установления диагноза отмечается в 30—50% случаев. В результате t(14;18) онкоген BCL-2, локализующийся на хромосоме 18, оказывается в локусе генов тяжелых цепей Ig на хромосоме 14, что приводит к его конститутивной экспрессии. Однако это лишь начальное («триггерное») событие в длинной цепочке генетических поломок, приводящих к возникновению опухолевого клона. Кроме того, экспрессия BCL-2 при ФЛ может отмечаться и без t(14;18)(q32;q21) и наблюдается практически при всех В-мелкоклеточных лимфомах, скорее за счет нарушений транскрипционной регуляции.

В последние годы появились сведения о том, что в ФЛ могут встречаться Беркиттоподобные участки, что является гистологическим признаком опухолевой трансформации [11].

Нодальная ЛКМЗ

При поражении лимфатического узла следует выделить 2 морфологических варианта:

- рисунок строения лимфатического узла стерт за счет диффузного разрастания небольших клеток с округло-овальными и неправильными ядрами, выраженной светлой цитоплазмой, с некоторой тенденцией к нодулярности. Опухолевые клетки экспрессируют пан-В-клеточные антигены, IgM, BCL-2, MUM.1, часто коэкспрессируют Т-клеточный линейно-ассоциированный антиген CD43 и негативны при реакциях с CD5, CD10, CD23, BCL-6. При реакции с CD21, CD23, CD35 отчетливо выявляется разветвленная дезорганизованная сеть ФДК, нарушенная за счет колонизации опухолевыми клетками предрасполагающих фолликулов;

- при гистологическом исследовании видны предрасполагающие атрофичные центры фолликулов, не экспрессирующие BCL-2 и экспрессирующие CD10 и BCL-6. В отличие от ФЛ с маргинально-клеточной дифференцировкой при ЛКМЗ нередко визуализируется узкий ободок зоны мантии в виде мелких лимфоидных клеток. Подобно маргинальной зоне фолликулов пейеровых бляшек вокруг остатков фолликулов в ткани лимфатического узла присутствует широкий вал из светлых

клеток. При слиянии опухолевых клеток, формирующих маргинальную зону предрасполагающих фолликулов, образуются диффузные участки роста. Большая часть предрасполагающих фолликулов колонизирована, что можно выявить при иммуногистохимической окраске ФДК.

Важно подчеркнуть, что при иммуногистохимическом исследовании на парафиновых срезах с использованием высокотемпературной обработки далеко не всегда удается выявить моноклональность опухолевых клеток по критерию рестрикции легких цепей.

Как правило, в опухолевой ткани присутствуют лимфоидные клетки с округлыми и неправильными ядрами, часть — с широкой светлой цитоплазмой (типа моноцитоплазматических В-клеток), присутствуют лимфоцитоплазматические клетки, плазматические клетки (разрозненно и в скоплениях), дискретно встречаются крупные бластные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов. Учитывая сходство морфологической и иммунофенотипической картины ЛКМЗ и лимфоцитоплазматической лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема, в настоящее время широко обсуждается вопрос о том, являются ли эти лимфомы различными клинико-морфологическими вариантами или они едины по своей биологической сущности и клиническому течению. Добавим к этому, что до 60% наблюдений ЛКМЗ характеризуются поражением костного мозга [12]. Таким образом, при гистологическом исследовании наиболее узнаваема и воспроизводима ФЛ. Для верификации варианта мелкоклеточной лимфомы, как правило, необходимо иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимические дифференциально-диагностические признаки приведены в табл. 2.

Лимфома Беркитта и ее дифференциальная диагностика

Лимфома Беркитта имеет фолликулярное происхождение с дифференцировкой ее неопухового аналога на уровне центробласта. При использовании в химиотерапевтических схемах метотрексата и цитарабина полной ремиссии при лимфоме Беркитта удается достичь у 90% детей и 70% взрослых [1]. Рассмотрим подробнее данный вариант лимфомы.

Морфологическая картина характеризуется мономорфными бластными клетками средних размеров с насыщенным рисунком хроматина, множественными нечетливыми ядрышками, узким ободком интенсивно пиронинофильной цитоплазмы, высокой митотической

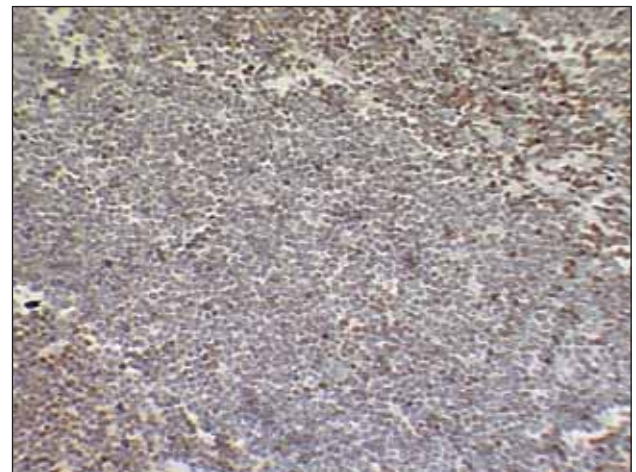


Рис. 3. Лимфома Беркитта, атипичный вариант. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

Таблица 2. Иммуногистохимическая дифференциальная диагностика В-мелкоклеточных лимфом

Вариант лимфомы	CD20	CD5	CD10	CD21	CD23	CD43	IgM	IgD	BCL-2	BCL-6	Cyclin D1
ЛМЛ	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-
ЛКМ	+	+	- (редко CD10+)	+	— (редко слабая экспрессия CD23 [13])	+	+	+/-	+	-	+
ФЛ	+	-	+	+	-/+	-	+	-	+	+	-
ЛКМЗ	+	-	-	-	-	+/-	+	-	+/-	-	-

Примечание. Число положительных опухолевых клеток: + — более 90%; +/- — более 50%; -/+ — менее 50%; - — менее 10%.

активностью. Морфологические признаки апоптоза ярко выражены, макрофаги фагоцитируют апоптотические тельца, что создает картину «звездного неба». Иммунофенотип опухолевых клеток в полной мере отражает ее фолликулярное происхождение: CD20+, IgM+, CD10+, BCL-6+. Особо подчеркнем, что при отсутствии маркеров фолликулярного происхождения (CD10-, BCL-6-) диагноз лимфомы Беркитта отвергается. Для лимфомы Беркитта характерны коэкспрессия практически всеми опухолевыми клетками CD43 и высокий уровень пролиферативной активности, оцениваемый по уровню экспрессии Ki-67 и достигающий почти 100% в сохраненных опухолевых клетках. Особое значение для верификации данного варианта лимфомы имеет генетическое изучение — выявление реаранжировки онкогена MYC и гиперэкспрессии MYC с участием локуса генов тяжелых цепей Ig при транслокации t(8;14)(q24;q32). Эта транслокация выявляется в среднем в 80% случаев. В 20% наблюдений отмечаются транслокации с участием локусов генов легких цепей Ig t(2;8)(p12;q24) и t(8;22)(q24;q11). Однако в отдельных наблюдениях классической лимфомы Беркитта с помощью исследования профиля экспрессии генов реаранжировки MYC не обнаружено.

При морфологическом исследовании наибольшие трудности вызывает атипичный вариант лимфомы Беркитта с более крупными и полиморфными ядрами, отдельными клетками с отчетливыми укрупненными ядрышками (рис. 4; в REAL-классификации 1994 г. большинство таких случаев относились к Беркиттоподобной лимфоме) или присутствие Беркиттоподобных участков

в субстрате В-ДККЛ (рис. 5). В ряде случаев при В-ДККЛ выражены признаки апоптоза, многочисленные макрофаги с фагоцитозом апоптотических телец создают картину «звездного неба». В целом при дифференциальной диагностике лимфомы Беркитта, атипичного варианта лимфомы Беркитта и В-ДККЛ совпадение диагнозов на основе морфологического метода составляет около 50%.

Вместе с тем известно, что при В-ДККЛ в 10–15% случаев отмечается идентичная таковой при лимфоме Беркитта транслокация t(8;14)(q24;q32) — с вовлечением протоонкогена MYC, что является признаком агрессивного клинического течения. До недавнего времени значительной помощью в диагностике служил критерий наличия или отсутствия экспрессии BCL-2 при иммуногистохимическом исследовании. При наличии экспрессии опухолевыми клетками BCL-2 дифференциальная диагностика между лимфомой Беркитта и В-ДККЛ решалась в пользу последней. В 2006 г. было закончено многоцентровое исследование по изучению лимфомы Беркитта и бластных лимфом, сходных с лимфомой Беркитта на светооптическом уровне, с использованием молекулярно-генетических методов, в частности, исследовался профиль экспрессии генов. По данным M. Hummel и соавт. [14], в 20% случаев лимфомы Беркитта с классическими морфологией и иммунофенотипом присутствует экспрессия белка BCL-2 и в 2% наблюдений из этой группы — транслокация с вовлечением генов MYC и BCL-2, а в 30% — уровень пролиферативной активности Ki-67 составляет менее 95%. Единичные случаи классической лимфомы Беркитта имеют транслокацию с вовлечением

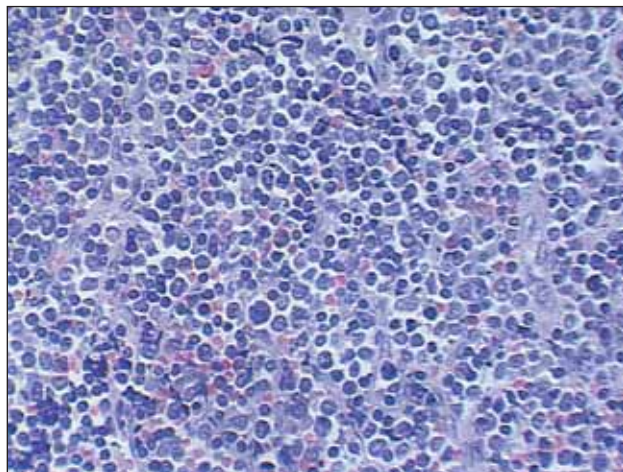


Рис. 4. ЛКМ. Аномальная экспрессия опухолевыми клетками p27 (снижение экспрессии), ув. 200

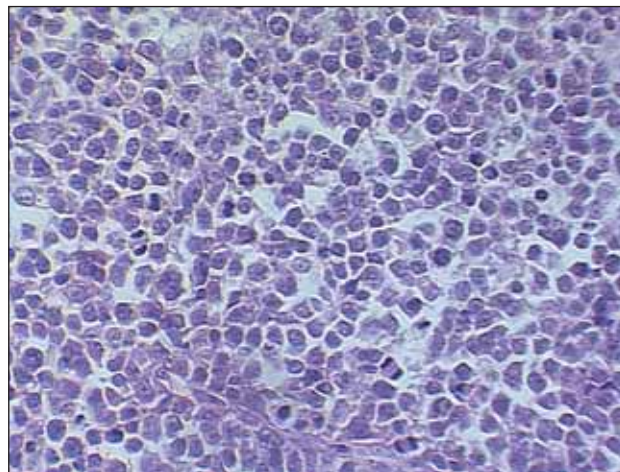


Рис. 5. В-ДККЛ с макрофагами, содержащими апоптотические тельца. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

локуса генов IgVH и гена BCL-2, локализирующегося на хромосоме 18 t(14;18). Крайне важно, что ни в одном наблюдении лимфомы Беркитта, в том числе атипичного варианта, не было отмечено реаранжировки BCL-6. В настоящее время подобные исследования продолжаются.

Таким образом, диагностика лимфомы Беркитта сложна, требует корректной оценки каждой составляющей диагноза: морфологической, иммунофенотипической картины, генетического исследования, клинических данных.

В-ДККЛ и особенности иммунофенотипа

В-ДККЛ могут возникать *de novo* или в результате опухолевой трансформации [15] зрелоклеточных В-клеточных лимфом: В-ХЛЛ/ЛМЛ, лимфоплазмочитарной лимфомы, ЛКМЗ или ФЛ (синдром Рихтера).

В настоящее время проводятся исследования по клинико-иммунофенотипическому сопоставлению В-ДККЛ для разделения их на группы фолликулярного и постфолликулярного происхождения. Как указывалось выше, маркерами фолликулярного происхождения являются CD10, BCL-6; маркером позднего фолликулярного/постфолликулярного происхождения, который экспрессируется активированными (антигениндуцированными) В-клетками, является MUM.1. Таким образом, выделяют В-ДККЛ:

- фолликулярного происхождения (CD10+ и/или BCL-6+);
- нефолликулярного происхождения (MUM.1+), из активированных В-клеток (ABC; рис. 6).

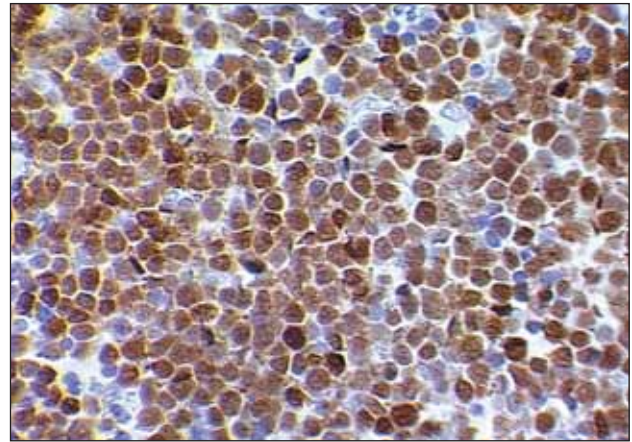


Рис. 6. В-ДККЛ. Экспрессия опухолевыми клетками MUM.1. Авидин-биотин-пероксидазный метод, ув. 400

По данным разных авторов [16—18], экспрессия маркеров фолликулярной дифференцировки является фактором благоприятного течения заболевания. Реаранжировка гена BCL-2 (t(14;18)(q21;q32)) плохо коррелирует с экспрессией BCL-2 [19], встречается не более чем в 20% В-ДККЛ и, скорее, свидетельствует о трансформации ФЛ в В-ДККЛ. Экспрессия BCL-2 при В-ДККЛ не зависит от реаранжировки гена BCL-2 [20]. В последние годы публикации, посвященные изучению экспрессии BCL-2 при В-ДККЛ, многочисленны и имеют актуальное значение в онкогематологической практике.

Л и т е р а т у р а

1. Jaffe E.S., Harris N., Vardiman J. et al. WHO Classification of tumors. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Pathology and Genetics. Lyon, IARC Press; 2001.
2. Dong H.Y., Liu Z., Browne P. et al. B cell malignancies lacking common B cell antigens consistently express PAX-5. Mod Pathol 2004;17:246A.
3. Horcher M., Souabni A., Busslinger M. Pax 5/BSAP maintains the identity of B cells in late B lymphopoiesis. Immunity 2001;14:779—90.
4. Rolink A.G., Schaniel C., Andersson J. et al. Selection events operating at various stages in B-cell development. Curr Opin Immunol 2001;13:202—7.
5. Torlakovic E., Torlakovic G., Nguyen P.L. et al. The value of anti-pax-5 immunostaining in routinely fixed and paraffin-embedded sections: a novel pan pre-B and B-cell marker. Am J Surg Pathol 2002;26:1343—50.
6. Staudt L.M., Dent A.L., Shaffer A.L. et al. Regulation of lymphocyte cell fate decisions and lymphomagenesis by BCL-6. Int Rev Immunol 1999;18:381—403.
7. Winter J.N., Gascoyne R.D., Besien K.V. Low-grade lymphoma. Am Soc Hematol Educ Program Hematology 2004;:203—20.
8. Bosch F., Jares P., Campo E. et al. PRAD-1/cyclinD1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: a highly specific marker of mantle cell lymphoma. Blood 1994;84(8):2726—32.
9. Hans Ch., Weisenburger D., Vose J. et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. Blood 2003;101(6):2363—7.
10. Ott G., Katzenberger T., Lohr A. et al. Cytomorphological, immunohistochemical and cytogenetic profiles for follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. Blood 2002;99(10):3806—12.
11. Gaulard Ph., Delsol G., Callat M.-P. et al. Cytogenetic and clinicopathologic features of B-cell lymphomas associated with the Burkitt translocation t(14;18)(q24;q32) or its variants. Ann Oncol 2002;13(Suppl 2):33.
12. Berger F., Traverse-Glehen A., Felman P. et al. Clinicopathologic features of Waldenstrom's macroglobulinemia and marginal zone lymphoma: are they distinct or the same entity? Clin Lymphoma 2005;5(4):220—4.
13. Shlette E., Fu K., Medeiros G. CD23 expression in mantle cell lymphoma: clinicopathologic features of 18 cases. Hematopathology 2003;120:760—6.
14. Hummel M., Bentink S., Berger H. et al. A biological definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. N Eng J Med 2006;354:2419—30.
15. Muller-Hermelink H.K., Zettl A., Pfeifer W. et al. Pathology of lymphoma progression. Histopathology 2001;38:285—306.
16. Berglund M., Thunberg U., Amini R.M. et al. Evaluation of immunophenotype in diffuse B-cell lymphoma and its impact on prognosis. Mod Pathol 2005;18:1113—20.
17. Chang C.-C., McClintock S., Cleveland R. et al. Immunohistochemical expression patterns of germinal center and activation B-cell markers correlate with prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2004;28:464—70.
18. Ohshima K., Kawasaki C., Muta H. et al. CD10 and BCL10 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD10 is a marker of improved prognosis. Histopathology 2001;39:156—62.
19. Xu Y., McKenna R.W., Doolittle J.E. et al. The t(14;18) in diffuse large B-cell lymphoma correlation with germinal center-associated markers and clonal features. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2005;13:111—23.
20. Hermine O., Harionn C., Lepage E. et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression on aggressive non-Hodgkin's lymphoma (GELA). Blood 1996;87(1):265—72.