

К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЛИМфомы ХОДЖКИНА И АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМфомы Т-ФЕНОТИПА

А.А. Семенова¹, И.В. Поддубная¹, Н.А. Пробатова², Е.А. Османов², Е.Н. Сорокин²

¹Кафедра онкологии ГОУ ДПО РМАПО; ²ГУ РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Анастасия Александровна Семёнова 89015121170@mail.ru

Лимфома Ходжкина (ЛХ) отличается от анапластической крупноклеточной лимфомы (АККЛ), «ходжкиноподобного» варианта, большим представителем начальных стадий заболевания (46%), поражением медиастинальных лимфатических узлов (69%), отсутствием мягкотканых компонентов, малым числом случаев с вовлечением в процесс более одного экстранодального органа (15%); отсутствием ALK-белка (100%) и В-иммунофенотипом (PAX 5+) опухолевых клеток. Морфологические особенности: выраженная пиронинофилия цитоплазмы при окраске по Броуэ в опухолевых клетках при системной АККЛ Т-/0-фенотипа, что редко наблюдается при ЛХ; крупные опухолевые клетки при системной АККЛ Т-/0-фенотипа имеют полиморфные ядра с мелкими ядрышками по сравнению с более округлыми клетками с крупными ядрышками при ЛХ; внутрисинусный характер роста, наблюдаемый почти в половине случаев при системной АККЛ Т-/0-фенотипа, не встречается при ЛХ; фиброз в опухолевой ткани в единичных наблюдениях при системной АККЛ Т-/0-фенотипа, в то время как при ЛХ грубый фиброз и склероз капсулы — частый морфологический признак.

Ключевые слова: анапластическая крупноклеточная лимфома, лимфома Ходжкина, диагностические критерии, иммунофенотипические особенности, клиническое течение, прогностические группы

TO THE ISSUE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HODGKIN LYMPHOMA AND T-PHENOTYPE ANAPLASTIC LARGE-CELL LYMPHOMA (ALCL)

A.A. Semenova¹, I.V. Poddubnaya¹, N.A. Probatova², E.A. Osmanov², E.N. Sorokin²

¹Russian Academy for Postgraduate Medical Education, Moscow

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Hodgkin lymphoma differs from anaplastic largecell lymphoma (ALCL) («Hodgkin-like» variant) by more frequent early stage diseases revealing (46%), mediastinal lymph nodes involvement (69%), softtissue components absence, small number of cases with more than one extranodal organ involvement (15%), ALK-protein absence (100%) and tumor cell B-immunophenotype (PAX 5+). Morphological features: the expressed pironinophilia in tumor cells cytoplasm by Broshe staining in systemic ALCL (T-/0 phenotype), that is rare observed in Hodgkin lymphoma; large tumor cells in systemic ALCL (_-/0 phenotype) have more polymorphic nucleuses with small nucleoluses in comparison with more spherical cells with large nucleoluses in Hodgkin lymphoma; intrasinus growth observed almost in a half of cases in systemic ALCL (T-/0 phenotype) does not revealed in Hodgkin lymphoma; tumor tissue fibrosis is a rare observation in systemic ALCL (T-/0 phenotype), while fibrosis and capsule sclerosis are frequent morphological signs in Hodgkin lymphoma.

Введение

Развитие молекулярной биологии и иммунологических методов исследования предоставляет большие возможности для расширения представлений о природе различных лимфопролиферативных заболеваний. Фундаментальные исследования и внедрение в клиническую практику современных методов диагностики ставит перед современной наукой задачи формирования новых алгоритмов и диагностических критериев, позволяющих по-новому осмыслить и уточнить клинко-морфологические особенности различных опухолей лимфоидного гистогенеза. Актуальность этой проблемы объясняется разнообразием клинических проявлений и морфоиммунологических характеристик болезней. Изучение гетерогенной нозологической формы анапластической крупноклеточной лимфомы — АККЛ Т-фенотипа, лежащей в основе нашего исследования, выявило ряд диагностических проблем. Морфологическое и, нередко, иммунофенотипическое сходство затрудняет дифференциальную диагностику АККЛ Т-фенотипа и лимфо-

мы Ходжкина (ЛХ). Наиболее часто создает трудности при постановке диагноза вариант нодулярного склероза II цитологического типа (NS II) ЛХ с синцитиальным типом роста. Это объясняется наличием атипичных опухолевых клеток, иногда образующих широкие опухолевые пласты (синцитиоподобный рост), в то время как обнаружение классических клеток Ходжкина и Рид — Штернберга затруднительно. Иммунофенотипирование опухолевых клеток при ЛХ не всегда дает однозначный ответ. Экспрессия антигена CD15 является специфичной, но далеко не во всех случаях положительной (по данным некоторых источников — до 86% случаев) [1]. Таким образом, нестандартные иммунологические особенности, в частности, отсутствие экспрессии CD15 маркера, а также наличие атипичных опухолевых клеток ЛХ, создают трудности в дифференциальной диагностике с АККЛ.

Случаи с описанной морфологией довольно часто обозначаются как «ходжкиноподобный» вариант АККЛ и выделены в качестве самостоятельного варианта в REAL-классификации (1994 г.) [2].

Их следует диагностировать как АККЛ только либо при наличии выраженности экспрессии ALK-белка в опухолевых клетках, либо при исключении их В-клеточной природы, так как в настоящее время установлено, что большая часть так называемых ALK-негативных «ходжкиноподобных» АККЛ являются ЛХ с обильным числом опухолевых клеток [3, 4].

«Ходжкиноподобный» вариант АККЛ чаще встречается у лиц молодого возраста и, в отличие от ALK-позитивных случаев системных АККЛ, имеет ряд клинических особенностей: это, как правило, ранние стадии заболевания — стадия IIА и в 60% наблюдений — вовлеченность медиастинальных лимфатических узлов (ЛУ). Эти клинические результаты и отсутствие экспрессии ALK-белка (более чем в 85%) дают возможность предположить, что большинство ранее классифицированных как «ходжкиноподобный» вариант АККЛ-случаев являются формой агрессивно протекающей ЛХ.

Цель исследования

С учетом данных об иммуноморфологической природе опухолевых клеток и клиническом течении заболевания определить возможные дифференциально-диагностические критерии АККЛ и ЛХ.

Материалы и методы

В исследование включены 55 пациентов с первичным диагнозом АККЛ. Опыт диагностики АККЛ Т-фенотипа обусловил необходимость расширения диагностической панели у 13 больных, которые характеризовались морфологическим сходством с «ходжкиноподобным» вариантом. Проведение дополнительных иммуногистохимических исследований биоптатов пораженных ЛУ подтвердило, что все эти случаи являются ЛХ, и позволило выделить отличительные морфологические и иммунологические дифференциальные признаки данных нозологических форм.

Для выявления клинических особенностей течения заболевания у больных ЛХ и определения диагностических критериев дифференциальной диагностики с АККЛ мы провели сравнительный анализ клинических данных в 3 группах: больные с подтвержденным диагнозом ALK-позитивной ($n=23$) и ALK-негативной ($n=19$) АККЛ Т-фенотипа, наблюдавшиеся в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1997 по 2007 г., и 13 пациентов с выделенной нами ЛХ, морфологически схожей с ALK-негативной «ходжкиноподобной» АККЛ (см. таблицу).

Результаты

Морфологически для варианта нодулярного склероза ЛХ с синцитиальным типом роста был характерен компактный рост крупных опухолевых клеток, которые тесно прилежали друг к другу. Во всех наблюдениях встречалось разрастание грубо- и тонковолокнистых фиброзных тяжей. Среди диагностических клеток Рид–Штейнберга и Ходжкина, а также гигантских многоядерных клеток со структурой

ядра типа «морулы», «венка», «гантели» можно было встретить крупные атипичные опухолевые клетки с одним ядром. Ядра преимущественно были крупными округло-овальной и полиморфной формы. Ядрышки — в большинстве своем крупные (рис. 1, а).

Ободок цитоплазмы опухолевых клеток был широким. При окраске по Брассе цитоплазма опухолевых клеток в большинстве случаев не окрашивалась пиронином. Капсула ЛУ была утолщена и склерозирована.

Иммунологически опухолевые клетки экспрессировали CD30 во всех случаях, а экспрессия CD15-антигена имела место в 9 (69%) из 13 наблюдений (рис. 1, б). Для того чтобы установить В-клеточную природу опухоли с целью дифференциации ЛХ и АККЛ Т-фенотипа, прежде всего в тех наблюдениях, где не выявлена экспрессия CD15 ($n=4$), мы использовали антитела к антигену PAX5 (BSAP)- В-транскрипционному фактору, участвующему в регуляции генов, вовлеченных в В-клеточную дифференцировку. Во всех этих наблюдениях опухолевые клетки экспрессировали PAX5, что подтверждало их В-клеточную природу и, таким образом, исключало из категории АККЛ Т-фенотипа (рис. 1, в). У всех 4 пациентов с ЛХ отмечена негативная реакция на наличие ALK-белка.

Анализируя выделенную нами группу из 13 больных ЛХ (6 мужчин и 7 женщин), следует отметить, что средний возраст пациентов составил 33 (от 16 до 71) года, медиана 27 лет, только 2 пациента были старше 50 лет (рис. 2). Клинически ALK-позитивная системная АККЛ возникала у более молодых пациентов, средний возраст составил 30,8 года, только 1 больной был старше 60 лет. Соотношение встречаемости заболевания у мужчин и женщин смещено в сторону явного преобладания лиц женского пола (1/2,3), однако во втором—третьем десятилетии это соотношение меняется на противоположное. Группа ALK-негативных пациентов с АККЛ характеризовалась более поздним сроком возникновения заболевания по сравнению с первыми 2 группами, средний возраст больных составил 41 год, 16% (а при ЛХ — 14%) пациентов были старше 60 лет. Зафиксировано явное преобладание заболеваемости у мужчин (2,2/1).

Клинические характеристики представлены в таблице.

Характерным клиническим проявлением ЛХ была лимфаденопатия, отмечавшаяся у 100% больных. У 6 (46%) человек она носила изолированный характер: в 2 случаях имело место изолированное поражение ЛУ средостения — с массивным опухолевым компонентом (медиастинально-торакальный индекс — МТИ $>1/3$ — *bulky*); по 1 наблюдению изолированного вовлечения внутрибрюшинных ЛУ (максимальный размер опухолевой массы превышал 10 см — *bulky*) и генерализованной лимфадено-

Клиническая характеристика пациентов

Анализируемый признак	ЛХ	АККЛ		ALK- негативная	
		р	ALK- позитивная	р	
Общее число больных	13	19	—	23	—
Соотношение М/Ж	1/1,2	2,2/1	0,05	1/2,3	1
Средний возраст, годы	33	41		30,8	
<60	11 (85)	16 (84)	1	22 (96)	1
>60	2 (15)	3 (16)		1 (4)	
Локализация поражения на момент постановки диагноза:					
изолированная лимфаденопатия	6 (46)	4 (21)	0,2	13 (57)	0,7
изолированное экстранодальное	0	4 (21)	0,1	1 (4)	1
генерализованное	7 (54)	11 (58)	0,4	9 (39)	1
Лимфаденопатия:					
ЛУ выше диафрагмы	3	7	1	9	1
периферические ЛУ ниже диафрагмы	0	3	0,2	4	0,2
ЛУ средостения	9	1	0	2	0
забрюшинные ЛУ	1	0	1	2	1
генерализованное поражение ЛУ	1	5	0,3	7	0,2
Экстранодальные поражения:					
мягкие ткани	0	8	0,01	4	0,2
кости	2	4	1	4	1
легкие	2	4	1	3	1
кожа	0	2	1	1	1
селезенка	2	2	1	1	1
Вовлечение >1 экстранодальной зоны	2 (15)	9 (47)	0,2	5 (22)	0,2
Поражение костного мозга	2 (15)	2 (10,5)	0,5	1 (4)	1
Стадия:					
I	1 (8)	2 (10)		6 (26)	
II	6 (46)	4 (22)	1	6 (26)	0,2
III	1 (8)	2 (10)		0	
IV	5 (38)	11 (58)		11 (48)	
Статус по шкале ECOG:					
0–1	10 (77)	12 (63)		15 (65)	
2–4	3 (23)	7 (37)		8 (35)	
Уровень ЛДГ:					
Норма	8 (62)	7 (37)	0,4	10 (47)	0,4
Выше нормы	5 (38)	12 (63)		13 (57)	
Прогностические группы:					
благоприятная (низкий и низкий/промежуточный риск)	1 (8)	11 (58)	0,7	22 (96)	0
промежуточная (промежуточный/высокий риск)	3 (23)	5 (26)		1 (4)	
неблагоприятная (высокий риск)	9 (69)	3 (16)		0	
Наличие большой массы опухоли (bulky)	5 (38)	4 (21)	1	4 (17)	1
Наличие симптомов интоксикации	10 (77)	12 (63)	1	13 (56,5)	1
Уровень гемоглобина:					
норма	4 (31)	7 (37)	1	17 (78)	1
ниже нормы	9 (69)	12 (63)		5 (22)	
Уровень общего белка:					
норма	10 (77)	16 (84)	1	19 (83)	1
ниже нормы	3 (23)	3 (16)		4 (17)	
Уровень альбумина:					
норма	11 (85)	15 (79)	1	17 (78)	1
ниже нормы	2 (15)	4 (21)		5 (22)	

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент).

нопатии. Вовлечение ЛУ выше диафрагмы было у 2 пациентов; обращает на себя внимание то, что оно

сочеталось с одномоментным массивным поражением медиастинальных ЛУ.

Суммируя весь спектр локализаций поражения ЛУ, необходимо отметить, что вовлечение медиастинальных групп ЛУ выявлено у большинства больных ЛХ ($n=9$, 69%), в 5 (38%) наблюдениях поражение представляло собой массивное вовлечение ЛУ средостения (рис. 3).

Лимфаденопатия диагностирована также у большинства больных ALK-позитивной системной АККЛ ($n=22$, 96%) и у 15 (79%) пациентов в ALK-негативной группе. При сравнении с больными ЛХ частота встречаемости изолированной лимфаденопатии в группе ALK-позитивных пациентов была практически равной — 59% ($n=13$), а в группе ALK-негативных — в 2 раза меньше — 21%.

При анализе особенностей локализации поражения ЛУ в 3 группах установлено, что отличительной чертой ЛХ явилось преобладание поражения ЛУ средостения (69%) в отличие от ALK-позитивной группы (4,3%) и ALK-негативной (10,5%) АККЛ.

Экстранодальные поражения встречались у половины анализируемых пациентов ЛХ ($n=7$, 54%). Ни в одном из описанных случаев они не носили изолированный характер. При ALK-позитивной системной АККЛ частота развития экстранодальных поражений составила только 43% (из них 4% — изолированные экстранодальные поражения), что практически в 2 раза меньше по сравнению с группой ALK-негативной системной АККЛ — 79% случаев (21% — изолированные поражения).

У 5 пациентов с ЛХ поражение представляло собой вовлечение одной экстранодальной зоны в сочетании с одномоментным поражением различных групп ЛУ:

— вовлечение легочной ткани с генерализованной лимфаденопатией — 2 случая;

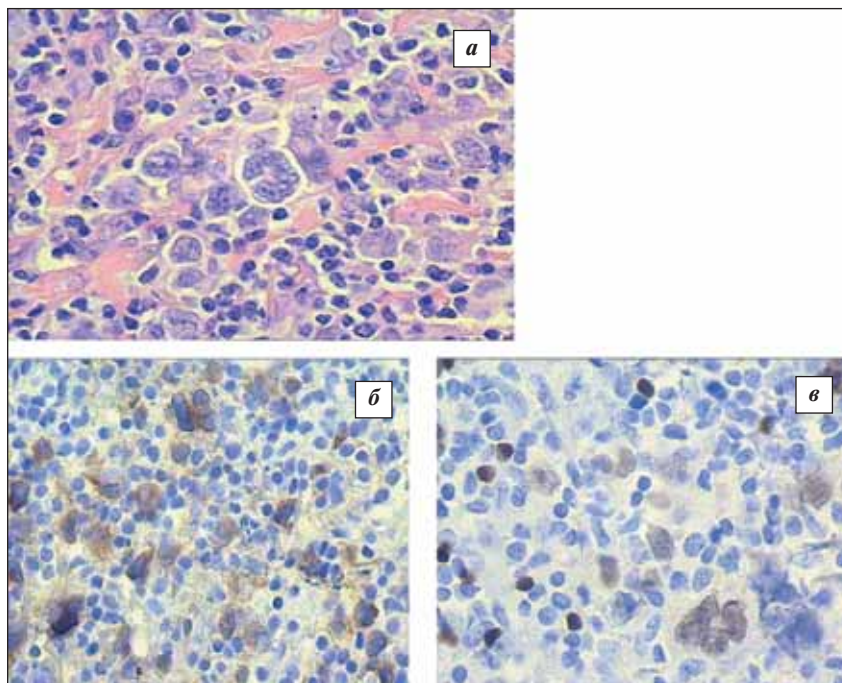


Рис. 1. ЛХ: а — нодулярный склероз (NS 2). Крупные атипичные одно- и многоядерные клетки с полиморфными ядрами. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$; б — экспрессия опухолевыми клетками антигена CD 30, $\times 400$; в — ядра опухолевых клеток экспрессируют PAX5. Реакция менее интенсивная в ядрах опухолевых клеток по сравнению с ядрами В-лимфоцитов, $\times 400$

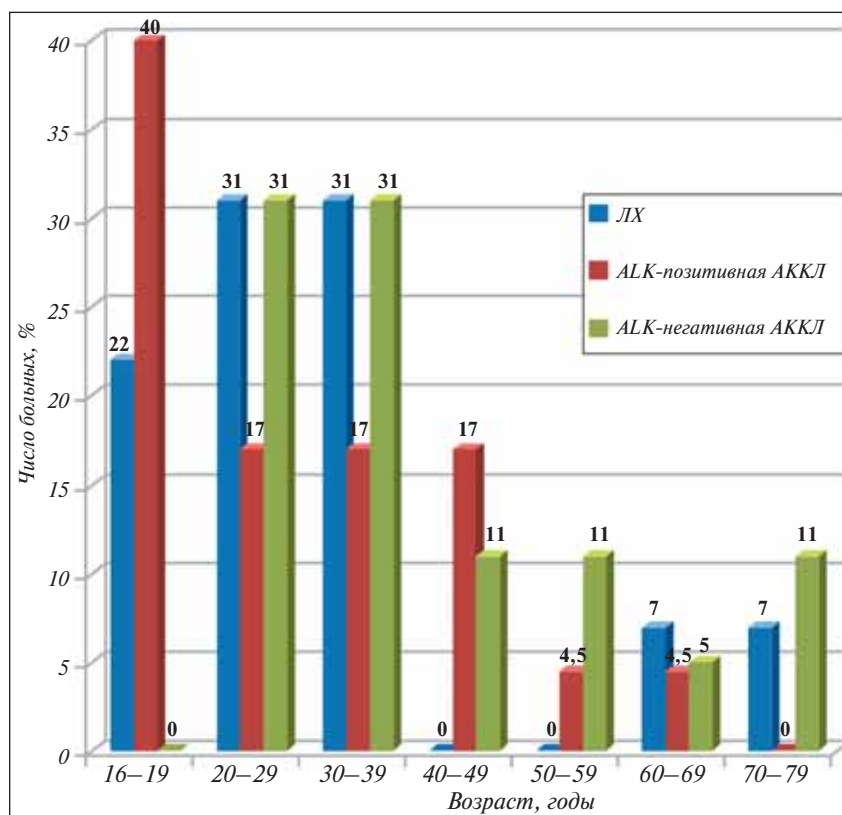


Рис. 2. Распределение больных по возрасту в зависимости от диагноза

— поражение перикарда с массивным поражением ЛУ средостения — 2 наблюдения;

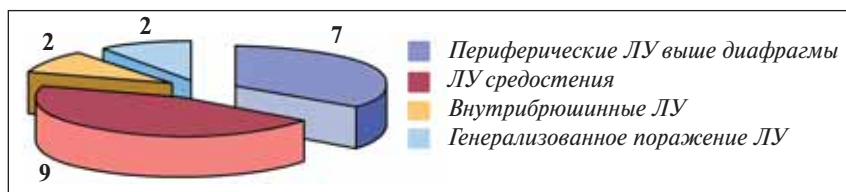


Рис. 3. Спектр первичных поражений ЛУ у больных ЛХ

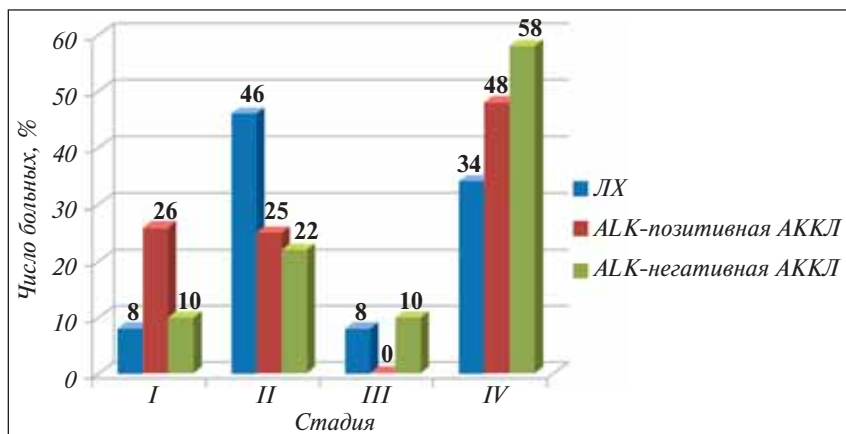


Рис. 4. Распределение пациентов по стадиям заболевания в зависимости от диагноза

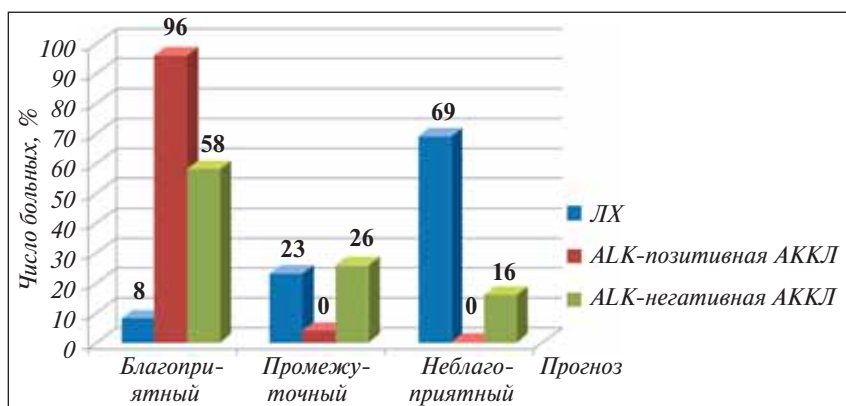


Рис. 5. Распределение больных согласно прогностическим группам

— поражение костей таза с поражением ЛУ средостения и шеи — 1 случай.

Только у 2 (15%) пациентов с ЛХ отмечено вовлечение в процесс более 1 экстранодальной зоны: в 1 случае — 4 зон (селезенка, печень, кости таза, костный мозг), во 2-м — 2 зон (селезенка и костный мозг). В группе ALK-позитивной системной АККЛ поражение более одной экстранодальной зоны наблюдалось несколько чаще — в 22% случаев ($n=5$), а у пациентов с ALK-негативной системной АККЛ — в 47% ($n=9$). Наиболее часто при ALK-позитивной лимфоме были поражены кости — 17% ($n=4$) и мягкие ткани — 17% ($n=4$). Характерной экстранодальной локализацией при ALK-негативной системной АККЛ было поражение мягких тканей — 42% ($n=8$) и легких — 21% ($n=4$). Наличие присущего АККЛ

мягкотканого компонента не диагностировано ни у одного больного ЛХ.

С помощью обычного гистологического исследования обнаружено поражение костного мозга только в 4,5% случаев ALK-позитивной, 10,5% — ALK-негативной системной АККЛ и у 15% пациентов с ЛХ.

При определении стадийности заболевания оказалось, что 7 (54%) пациентов с ЛХ имели ранние стадии заболевания: I стадия — 1 больной, II стадия — 6. Распространенные стадии были выявлены в 46% случаев ($n=6$): III стадия — у 1 пациента, IV стадия — у 5, что идентично показателям в группе ALK-позитивной системной АККЛ, где ранние стадии заболевания (I и II) отмечены у 52% больных и значительно отличаются от группы ALK-негативных АККЛ, где III и IV стадии заболевания диагностированы в 68% случаев (рис. 4).

Наличие симптомов интоксикации служило характерным признаком клинического течения болезни у пациентов с ЛХ и сопровождало ее у 77% больных ($n=10$), что было выше по сравнению с 2 анализируемыми группами (ALK-позитивные — 63%, ALK-негативные — 56,5%).

Таким образом, с учетом перечисленных факторов были определены 3 прогностические группы больных ЛХ. Интересен

тот факт, что больные с установленным диагнозом ЛХ, изначально имеющие диагноз АККЛ, преимущественно составили группу неблагоприятного прогноза. Так, только 1 (8%) пациентка была отнесена в группу благоприятного прогноза, 3 (23%) — в группу промежуточного прогноза, а 9 (69%) — составили группу неблагоприятного прогноза (рис. 5). Больные системной АККЛ в зависимости от прогноза распределились следующим образом: благоприятный прогноз ЛХ соответствовал низкому и низкому/промежуточному риску по Международному прогностическому индексу (МПИ), промежуточный прогноз — промежуточному/высокому риску, а неблагоприятный прогноз — высокому риску. В группу благоприятного прогноза были отнесены 22 (96%) ALK-позитивных и 11 (58%) ALK-нега-

тивных больных, группу неблагоприятного прогноза составили только 3 (16%) ALK-негативных пациента с системной АККЛ. Полученные нами результаты значительно расходятся с данными по распределению больных ЛХ по прогностическим группам. Таким образом, можно сделать вывод об агрессивном течении заболевания и значительно худшем прогнозе пациентов с ЛХ.

Для выявления различий особенностей клинических и лабораторных характеристик был проведен сравнительный анализ признаков (критерий Фишера) в 3 группах: больные с подтвержденным диагнозом ALK-позитивной ($n=23$) и ALK-негативной ($n=19$) АККЛ и 13 пациентов с ЛХ морфологически схожей с ALK-негативной «ходжкино-подобной» АККЛ (см. таблицу).

Заключение

Мы провели анализ клинико-морфологических характеристик 13 больных ЛХ с изначально ошибочно поставленным диагнозом АККЛ и выявили особенности, которые могут позволить своевременно диагностировать ЛХ. Морфологические исследования опухолевых клеток ЛХ легли в основу следующих выводов:

- выраженная пиронинофилия цитоплазмы при окраске по Браше, определяемая в опухолевых клетках при системной АККЛ Т-/0-фенотипа, редко наблюдается при ЛХ;

- крупные опухолевые клетки при системной АККЛ Т-/0-фенотипа имеют полиморфные ядра с мелкими ядрышками по сравнению с более округлыми клетками с крупными ядрышками при ЛХ;

- внутрисинусный характер роста, наблюдаемый почти в половине случаев при системной АККЛ Т-/0-фенотипа, при ЛХ не встречается;

- фиброз в опухолевой ткани присутствовал в единичных наблюдениях при системной АККЛ

Т-/0-фенотипа, в то время как при ЛХ грубый фиброз и склероз капсулы — частый морфологический признак.

Молекулярно-генетические и иммунологические характеристики определяют важные факторы, имеющие принципиальное значение при дифференциальной диагностике: полное (100%) отсутствие ALK-белка и В-иммунофенотип (РАХ 5+) опухолевых клеток ЛХ. Установлены клинические особенности течения заболевания у пациентов с ЛХ: большое представительство начальных стадий заболевания (46%), поражение медиастинальных ЛУ (69%), отсутствие мягкотканых компонентов, малое число случаев с вовлечением в процесс более одного экстранодального органа (15%).

При исследовании частоты встречаемости анализируемых признаков в 3 группах выявлено, что для больных ЛХ, имеющих морфологически сходные черты с «ходжкиноподобным вариантом» АККЛ, во всех описанных случаях характерно полное отсутствие экспрессии ALK-белка ($p=0,0000$); отсутствие поражений мягких тканей ($p=0,01$) и высокая частота вовлечения в процесс медиастинальных ЛУ ($p=0,000$). Следует отметить, что прогноз был достоверно хуже в группе пациентов с ЛХ, чем у ALK-позитивной категории больных АККЛ ($p=0,000$). Особое внимание обращает на себя тот факт, что группу пациентов с ошибочным инициальным диагнозом АККЛ составляют больные с агрессивно протекающим течением ЛХ. Совокупность данных морфологического исследования, проведение дополнительных иммуногистохимических реакций, а также особенности клинического течения заболевания помогли установить правильный диагноз в каждом конкретном случае.

Л и т е р а т у р а

1. Тумян Г.С. Клиническая и иммуно-морфологическая характеристика лимфомы Ходжкина. Автореф. дис. ... докт мед. наук. М., 2004. с. 15.
2. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American classification

- of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84:1361–92.
3. Kadin M.E. Anaplastic large cell lymphoma and its morphological variants. Cancer Surv 1997;30:77–86.

4. Stein H. Primary systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). In: Human Lymphoma: Clinical Implications of the REAL Classification. Ed. by D.Y. Mason and N.L. Harris). Berlin: Springer-Verlag, 1999.