

## ЛИМФОЦИТОМА СЕЛЕЗЕНКИ

Лимфоцитома селезенки – В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, характеризующаяся преимущественным поражением селезенки и относительно доброкачественным течением.

Лимфоцитома селезенки составляет менее 1% всех лимфатических опухолей.

### История

Впервые заболевание описано R. Hickling и G. Duhamel в 1961 и 1978 гг. соответственно [1, 2]. В 1982 году А.И. Воробьев и М.Д. Бриллиант выделили лимфоцитому селезенки как самостоятельную нозологическую форму [3]. В классификации Раппопорта лимфоцитома селезенки описана как хорошо дифференцированная лимфоцитарная лимфома [4], в классификации Люка-Коллинса – лимфома из мелких лимфоцитов, в FAB-классификации – лимфома селезенки с циркулирующими ворсинчатыми лимфоцитами, в REAL и ВОЗ-классификациях – лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки [5, 6].

### Эпидемиология

Болеют преимущественно женщины, средний возраст составляет 50 лет [7].

### Клиника

Заболевание характеризуется появлением прогрессирующей тяжести в левом подреберье, связанной с нарастающей спленомегалией. Умеренно выражены симптомы интоксикации (полливость, утомляемость, слабость, похудание). В анализе крови выявляется нормальное количество лейкоцитов либо умеренно выраженный лейкоцитоз с преобладанием в формуле зрелых

лимфоцитов с характерной морфологией (рис.147). В некоторых случаях определяется нормальное количество лимфоцитов. Умеренно выраженная анемия выявляется у трети больных, тромбоцитопения в дебюте заболевания встречается значительно реже – в 15% случаев. Через 7–10 лет болезни, умеренно выраженная тромбоцитопения до  $100\text{--}140 \times 10^9/\text{л}$  определяется у половины пациентов. При осмотре выявляется спленомегалия, периферические лимфоузлы нормальных размеров или слегка увеличены и имеют эластическую консистенцию. Гепатомегалия и массивная внутрибрюшная лимфаденопатия не характерны для лимфоцитомы селезенки. Однако при лапаротомии, спленэктомии могут определяться единичные увеличенные до 1,5–2 см лимфоузлы, чаще в воротах селезенки. В миелограмме лимфоцитоз отсутствует либо не превышает 30%. В трепанобиоптате часто выявляются очаги зрелоклеточной пролиферации [7, 8] (рис. 148–150). Несмотря на редкость вовлечения печени в опухолевый процесс, при ее биопсии, производимой, как правило, во время спленэктомии находят очаговые перипортальные инфильтраты разных размеров (рис. 151). Генерализованное поражение печени при лимфоцитоме селезенки встречается крайне редко. Нередко лимфоцитома селезенки сопровождается секрецией моноклонального Ig, чаще IgM, реже IgG [9,10].

### Диагностика. Морфология

В мазках крови опухоль представлена лимфоцитами «лимфоцитомы» – клетками диаметром 12–15 мкм, округлой или овальной формы

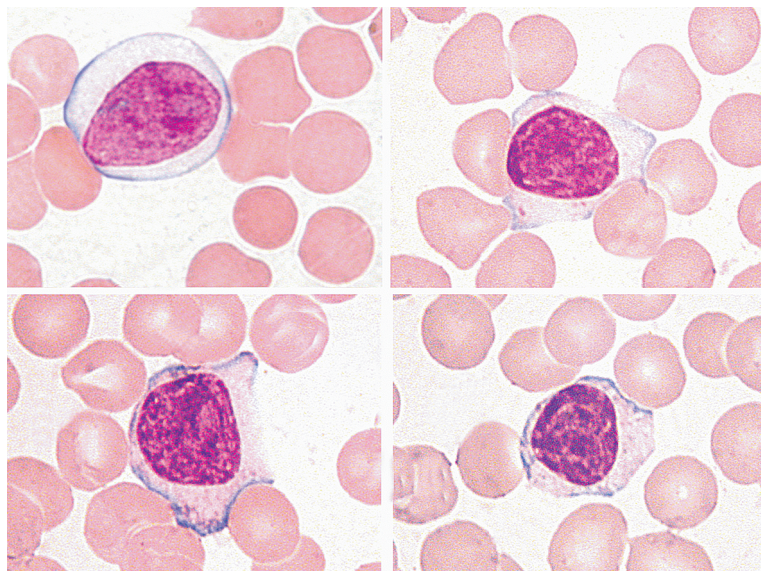


Рис. 147. Лимфоцитома селезенки. Мазок крови (имм.).

Типичные «лимфоцитомные» лимфоциты: клетки по размеру больше обычного лимфоцита, со сглаженной структурой хроматина и светлыми «трещинами» в нем. Они имеют широкую голубую цитоплазму с перинуклеарным просветлением и плазматизацией – усилением окраски и фиолетовым оттенком цитоплазмы на периферии. Клетки образуют розетки – к ним приклеиваются эритроциты.



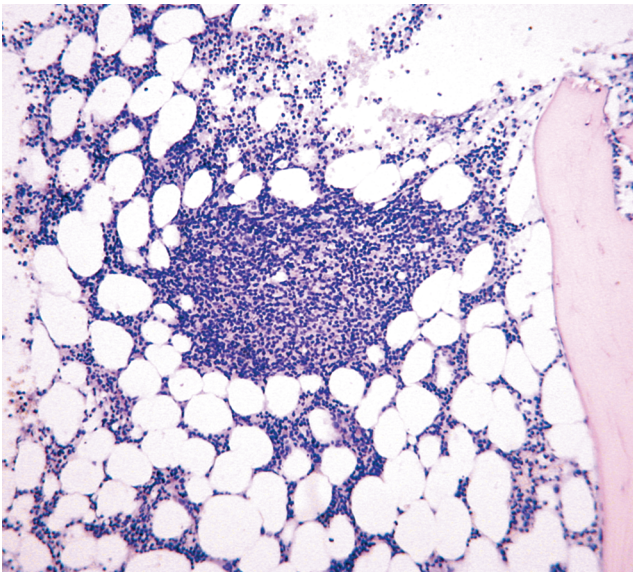


Рис. 148. Лимфоцитома селезенки. Гистологический срез костного мозга (мал. ув.). Очаговый тип роста в трепанобиоптате.

Рис. 149. Лимфоцитома селезенки. Гистологический срез костного мозга (мал. ув.). Очагово-интерстициальный тип роста, нечеткие границы лимфоидной инфильтрации.

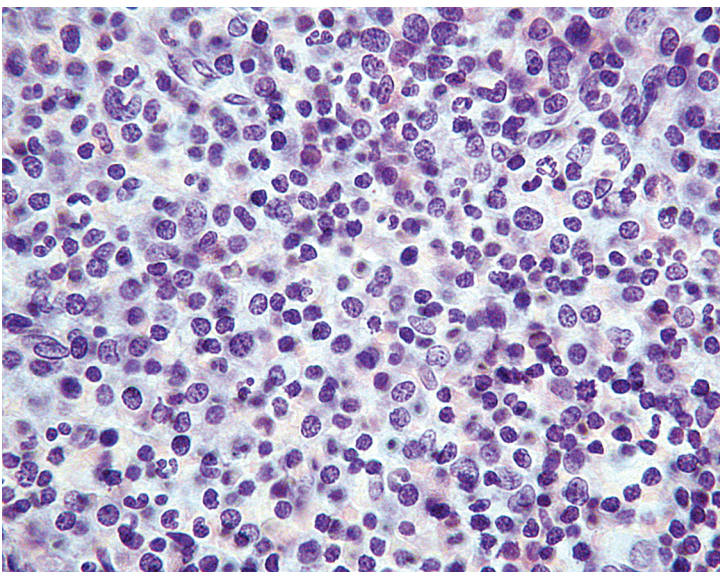
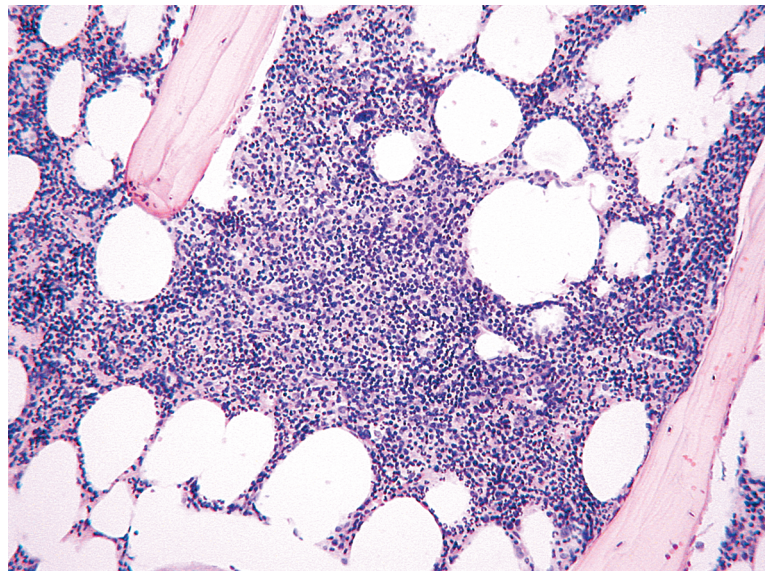


Рис. 150. Лимфоцитома селезенки. Гистологический срез костного мозга (б. ув.). Очаговый тип роста. Клетки в очаге лимфоидной пролиферации мелкие, ядра относительно однородные.



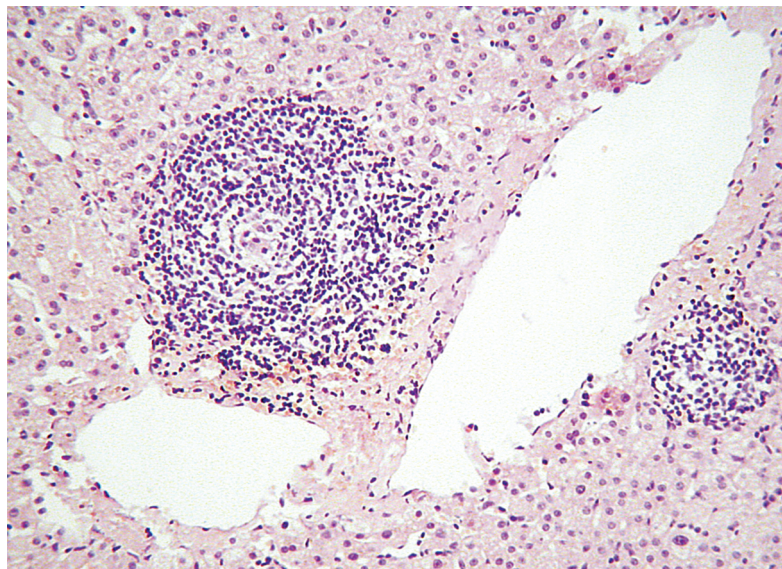


Рис. 151. Лимфоцитома селезенки. Гистологический срез биоптата печени (мал. ув.). Видны два округлых лимфоидных пролиферата.

со светло-голубой цитоплазмой. Цитоплазма обычно беззернистая, но может содержать несколько мелких азурофильных гранул. Ядро составляет половину или чуть больше половины площади клетки, располагается несколько эксцентрично. Структура ядра гомогенна (без «гор и долин») с характерными трещинами. Имеется перинуклеарное просветление цитоплазмы, равномерно охватывающее периметр ядра. В ядрах нередко видно ядрышко или его остатки (см. рис. 147).

В гистологическом препарате селезенки выявляется очаговая инфильтрация белой пульпы малыми лимфоцитами с различной степенью вовлечения в опухолевый процесс красной пульпы. Структура селезенки, как правило, сохранена в начальных стадиях заболевания. В дальней-

шем наблюдается гиперплазия белой пульпы за счет инфильтрации маргинальной зоны, а впоследствии, при прогрессировании заболевания, – диффузное поражение белой и красной пульпы, вовлечение в патологический процесс синусов. В белой пульпе опухолевые инфильтраты имеют нодулярную структуру и располагаются вокруг резидуальных фолликулярных центров, в красной пульпе определяется очаговая или диффузная пролиферация зрелых лимфоцитов [7, 8] (рис. 152–158).

В отпечатках выявляются лимфоциты с чуть неправильной формой ядра, гомогенным глыбчатым хроматином с характерными светлыми бороздами, широкой слабо базофильной цитоплазмой, иногда с вакуолизацией (так называемые «лимфоциты лимфоцитомы»). Нередко вы-

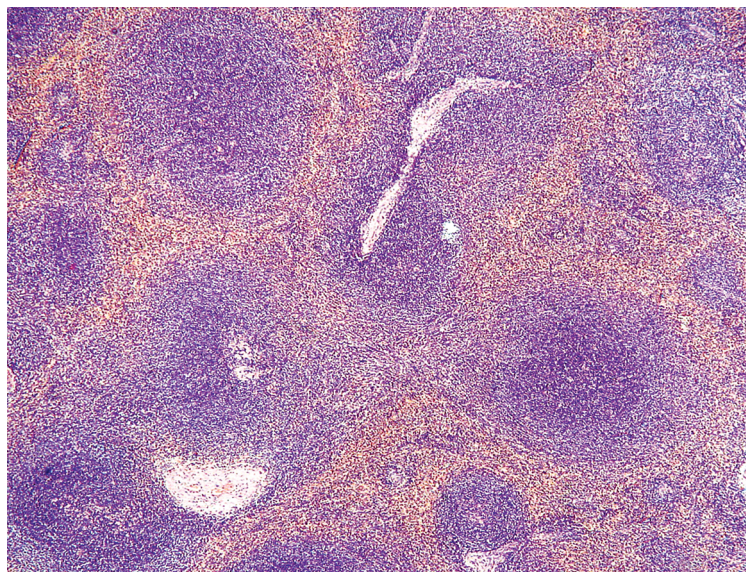


Рис. 152. Лимфоцитома селезенки. Гистологический срез селезенки (мал. ув.). В ткани селезенки видна очаговая лимфоидная пролиферация.



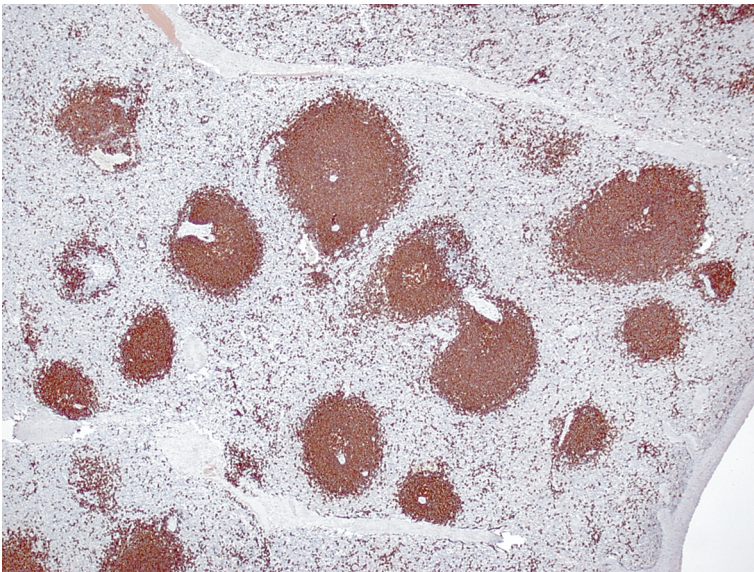


Рис. 153. Лимфоцитома селезенки. Иммуногистохимический препарат ткани селезенки, окраска моноклональными антителами к CD20 (мал. ув.). Положительная реакция в В-клетках, формирующих опухолевые очаги.

Рис. 154. Лимфоцитома селезенки. Гистологический препарат. (мал. ув.). В селезенке опухоль представлена очаговыми разрастаниями лимфоидных клеток.

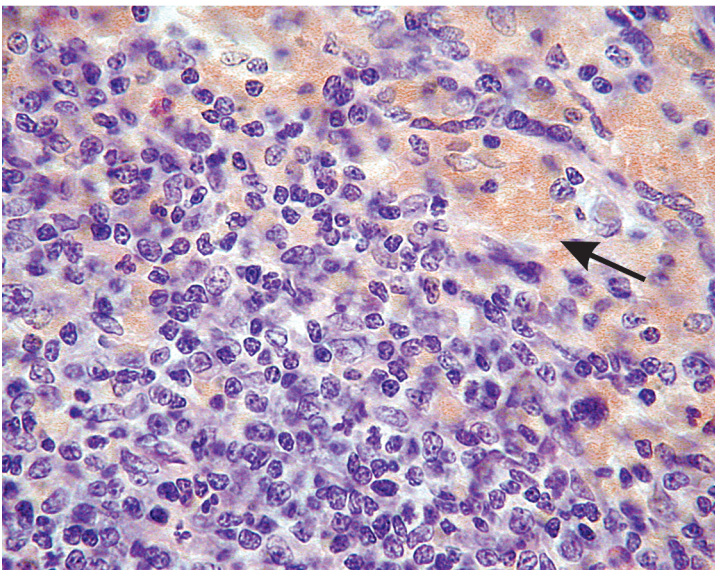
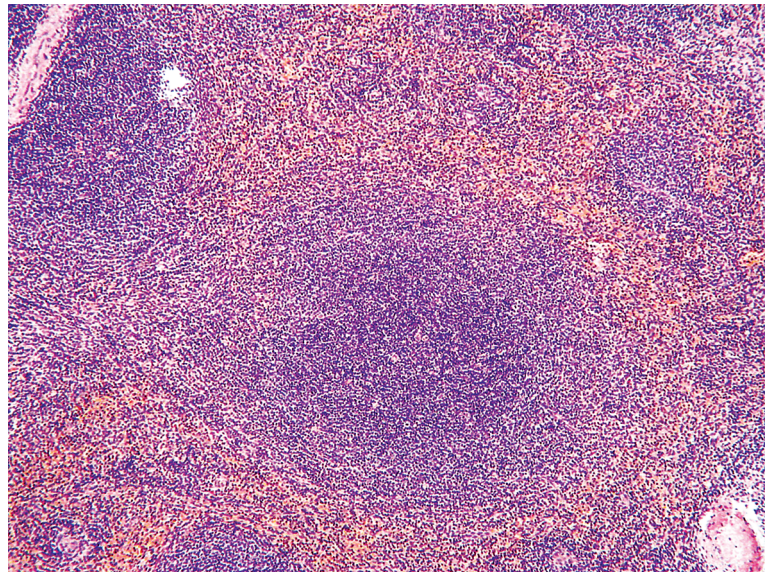


Рис. 155. Лимфоцитома селезенки. Тот же препарат (б. ув.). Скопление однородных лимфоидных клеток. Имеется небольшая примесь более крупных клеток со светлыми ядрами. Стрелкой отмечена примерная граница между опухолевым очагом и красной пульпой.



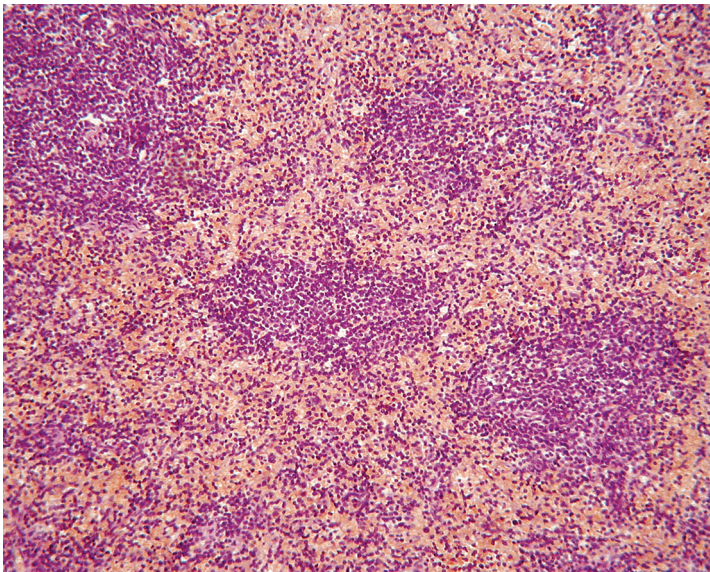


Рис. 156. Лимфоцитома селезенки.  
(мал. ув.)  
Очаги лимфоидной пролиферации в красной  
пульпе.

Рис. 157. Лимфоцитома селезенки. Тот  
же препарат при большем увеличении.

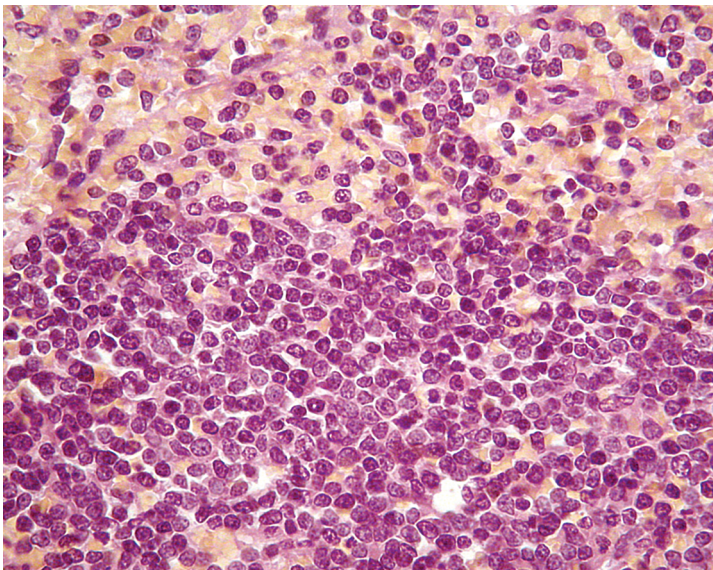
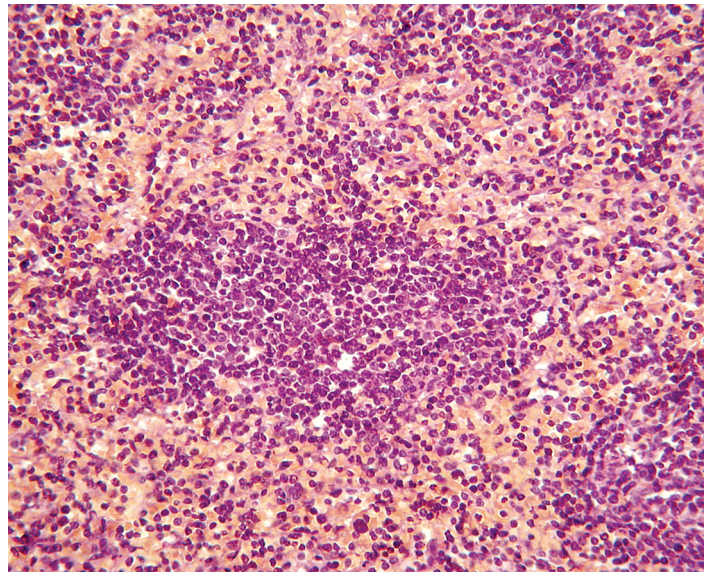


Рис. 158. Лимфоцитома селезенки. Тот  
же препарат (б. ув.).  
Различия в величине и форме лимфоидных кле-  
ток в пролиферате невелики.



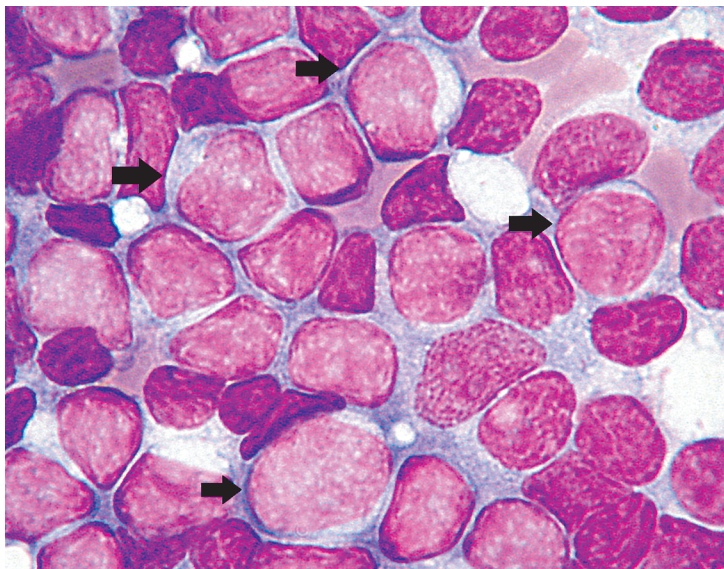


Рис. 159. Отпечаток селезенки (имм.). Клеточный состав представлен лимфоцитами – мелкими клетками с темными пикнотичными ядрами, крупными «лимфоцитомными» лимфоцитами (клетками с гомогенной структурой хроматина и характерными трещинами в ядре) и пролимфоцитами – самыми крупными клетками с более светлыми ядрами, в которых видны (иногда не очень отчетливо) ядрышки (пролимфоциты отмечены стрелками).

являются ворсинчатые лимфоциты. Могут присутствовать клетки с признаками плазматизации, лимфоциты-плазмоциты, пролимфоциты (рис. 159). При лимфоцитоме, как и при хроническом лимфолейкозе, нередко визуализируются клетки лейколиза [7, 8].

При саркомной трансформации в отпечатках выявляются крупные опухолевые клетки с выраженным атипизмом и полиморфизмом с большими ядрами с гомогенной волокнистой структурой хроматина, неправильной формы ядрышками, плазматизированной цитоплазмой. Типична цитоплазматическая (рис. 160, 161). В миелограмме могут выявляться клетки с аналогичной морфологией (рис. 162, 163).

В гистологическом препарате определяется пролиферация крупных анаплазированных клеток с выраженными признаками атипизма с уродливыми неправильной формы ядрами и гетерогенными по форме ядрышками (рис. 164–171).

**Иммунофенотип.** Опухолевые клетки имеют фенотип зрелых В-лимфоцитов: CD19+, 20+, 22+, 79a+, FMC7+, slg+ (IgM+, IgD+/-), CD10-, 5-, 23-, 43-, 103-, циклин D1-. Активационные маркеры (CD38, CD25) либо не экспрессируются, либо определяются в небольшом числе клеток. Пролиферативная активность (Ki-67) крайне низкая [9–11].

**Цитогенетика.** Часто выявляются структурные нарушения в области длинного плеча хромосомы 7. У 40% больных определяются делеция 7q21-32 и транслокации с участием этого региона, как правило, с перестройкой в область каппа цепи хромосомы 2. В локусе 7q22 располагается ген CDK6 (циклинзависимая киназа 6),

что предположительно играет роль в патогенезе лимфоцитомы селезенки. Частыми нарушениями считается полная или частичная трисомия хромосомы 3, которая выявляется в 36% случаев. Нередко определяются трисомии хромосом 12 и 18, делеция 13q14, i17q. Хромосомные aberrации с участием 17q могут приводить к утрате TP53 (гена-супрессора, кодирующего белок p53), что обычно ассоциируется с агрессивным течением заболевания.

**Лечение.** Основным методом лечения является спленэктомия. Показаниями к ее проведению служат: прогрессирующая спленомегалия, появление и нарастание цитопении, для секретирующих лимфоцитом – увеличение уровня патологического парапротеина. Спленэктомия позволяет не только установить диагноз, но и в большинстве случаев достигнуть стабилизации заболевания или ремиссии. В ближайшие недели и месяцы после спленэктомии наблюдаются снижение лейкоцитоза и лимфоцитоза в периферической крови, вплоть до нормализации формулы, повышение количества тромбоцитов и эритроцитов, уменьшается или исчезает очаговая инфильтрация костного мозга. Как правило, улучшается общее состояние пациентов, исчезают симптомы интоксикации, уменьшается или полностью регрессирует лимфаденопатия, снижается секреция патологического иммуноглобулина [8].

При прогрессии заболевания после спленэктомии возможно проведение монотерапии циклофосфаном, флударабином, полихимиотерапии по программе FC-R (флударабин-циклофосфан-ритуксимаб), FMC-R (флударабин-митоксантрон-циклофосфан-ритуксимаб).



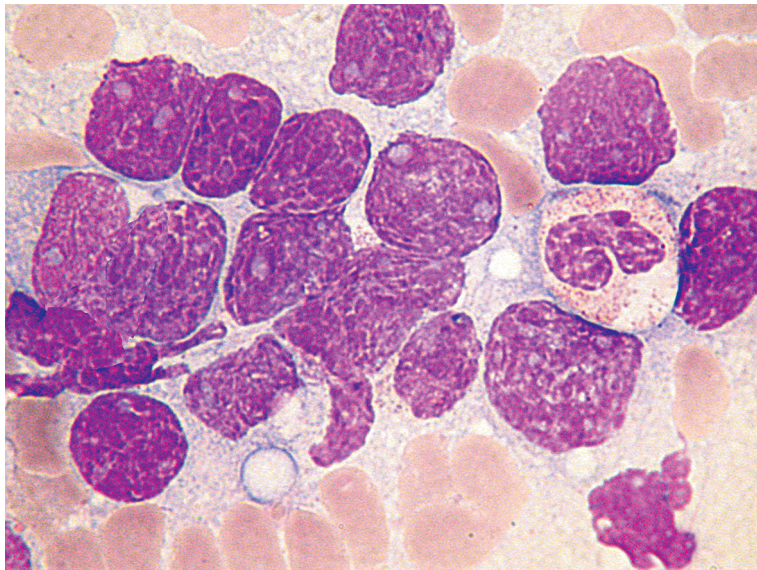


Рис. 160. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Отпечаток селезенки (имм.).  
Картина саркомной трансформации. В отпечатке грубый клеточный атипизм, полиморфизм. Клетки с волокнистой структурой хроматина, с множеством светлых округлых ядрышек.

Рис. 161. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (имм.).  
Аналогичная картина в другом поле зрения. Выраженный полиморфизм ядрышкового аппарата.

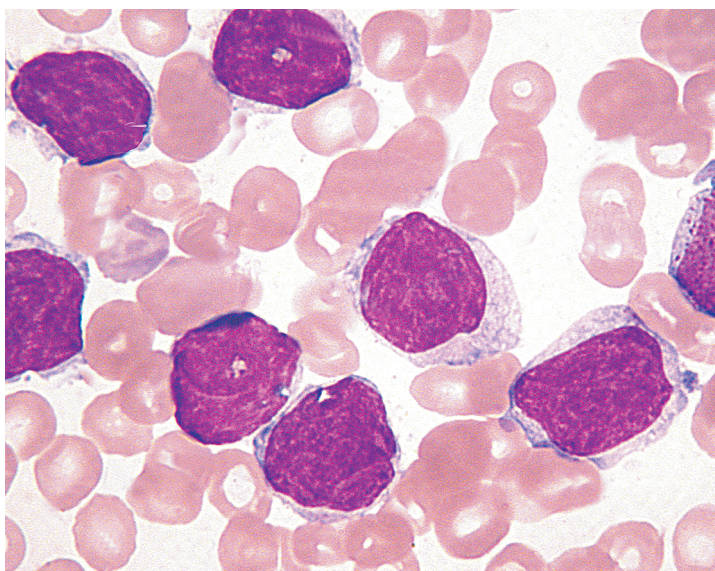
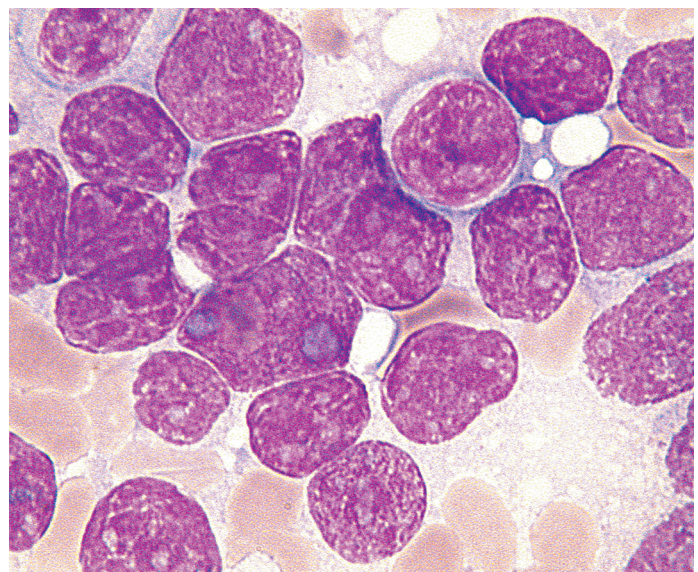


Рис. 162. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Мазок костного мозга (имм.).  
Очень крупные лимфоидные клетки с гомогенной и волокнистой структурой хроматина. Размеры ядер лимфоидных клеток достигают 20 мкм, цитоплазма плазматизированная. В некоторых клетках видны ядрышки.



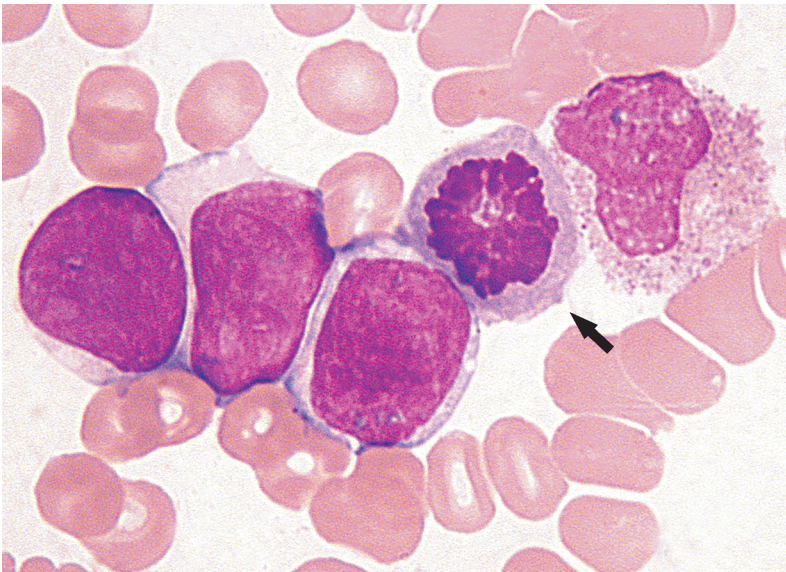


Рис. 163. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (имм.). Аналогичная картина в другом поле зрения. Стрелкой отмечен митоз.

Рис. 164. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Гистологический срез костного мозга (мал. ув.). Массивный очаг лимфоидной пролиферации с нечеткими границами.

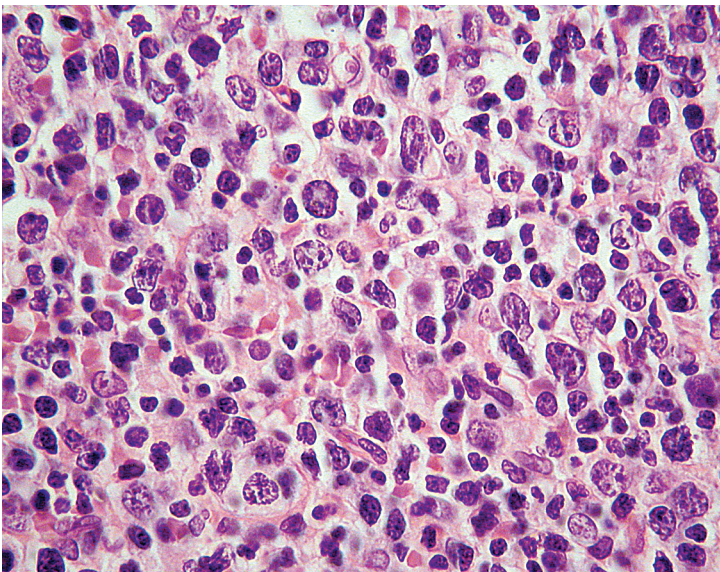
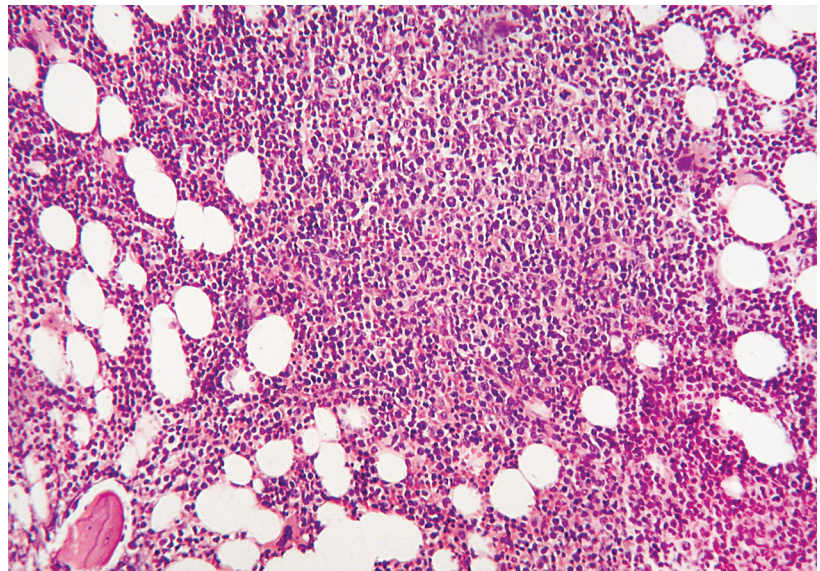


Рис. 165. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (б. ув.). Клетки в очаге лимфоидной пролиферации полиморфные, много крупных клеток со светлыми ядрами и гетерогенными по размеру и форме ядрышками.



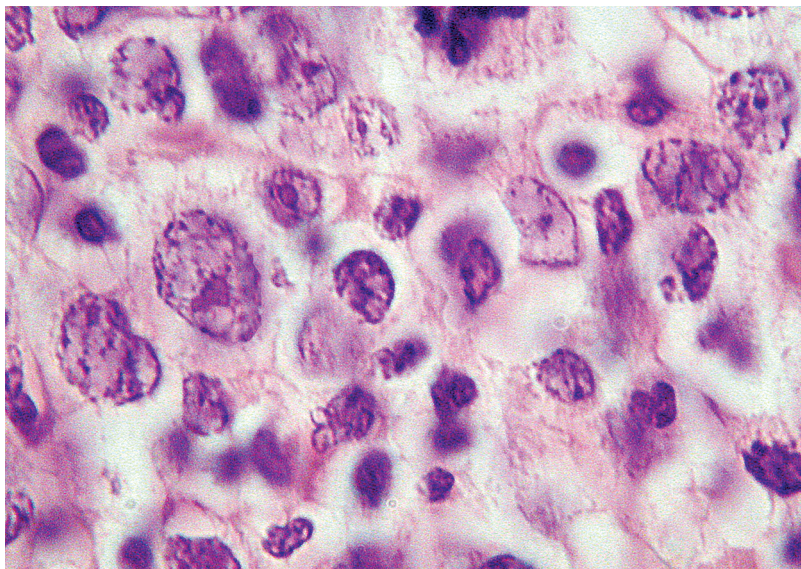


Рис. 166. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (имм.). На иммерсии видны черты грубого атипизма и полиморфизма опухолевых клеток — разновеликость ядер и неправильная форма ядрышек.

Рис. 167. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Гистологический срез селезенки (мал. ув.).  
Даже на саркомной стадии в селезенке сохраняется очаговый тип роста опухоли.

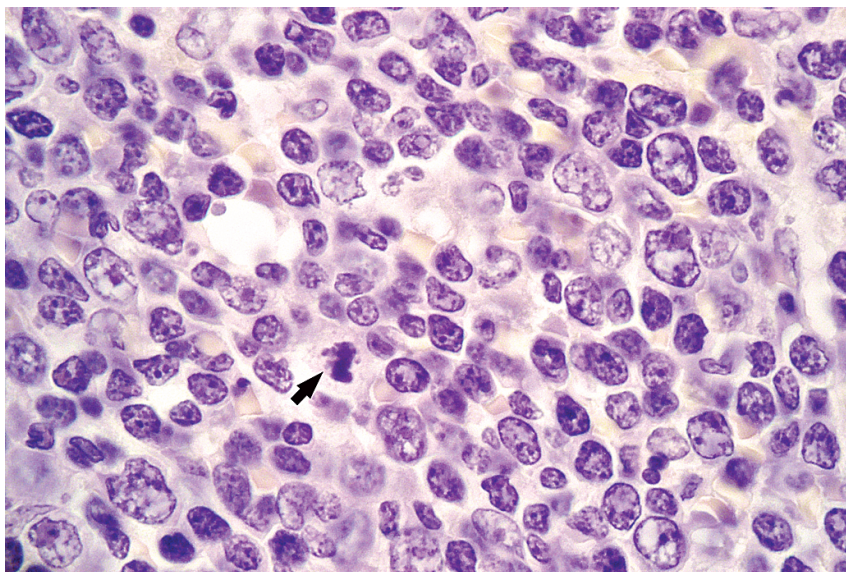
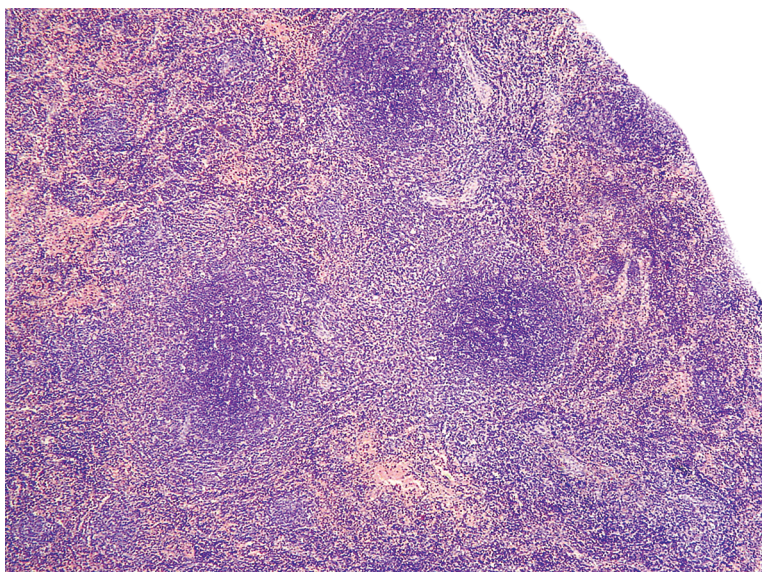


Рис. 168. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (б. ув.).  
При большем увеличении объектива отчетливо виден выраженный клеточный полиморфизм и атипизм. Много крупных клеток со светлыми ядрами, виден митоз (отмечен стрелкой).



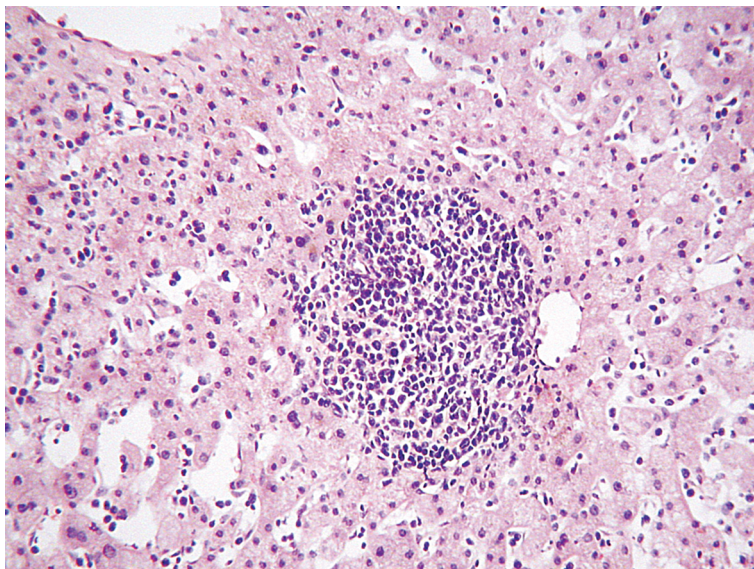


Рис. 169. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Гистологический срез биоптата печени (мал. ув.).  
Метастаз лимфосаркомы, развившейся в результате трансформации лимфоцитомы селезенки.

Рис. 170. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (б. ув.).  
Опухолевый очаг на большом увеличении. Хорошо выражен клеточный полиморфизм и атипизм в инфильтрате. Многие клетки имеют светлые ядра, в которых видны ядрышки.

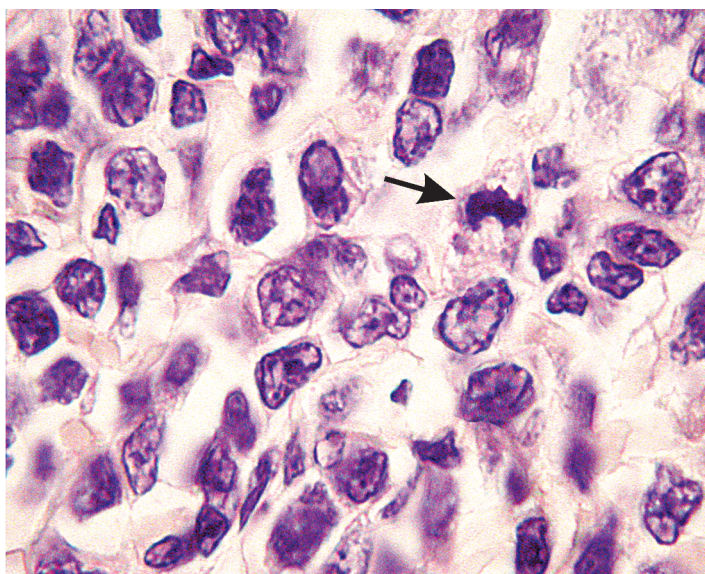
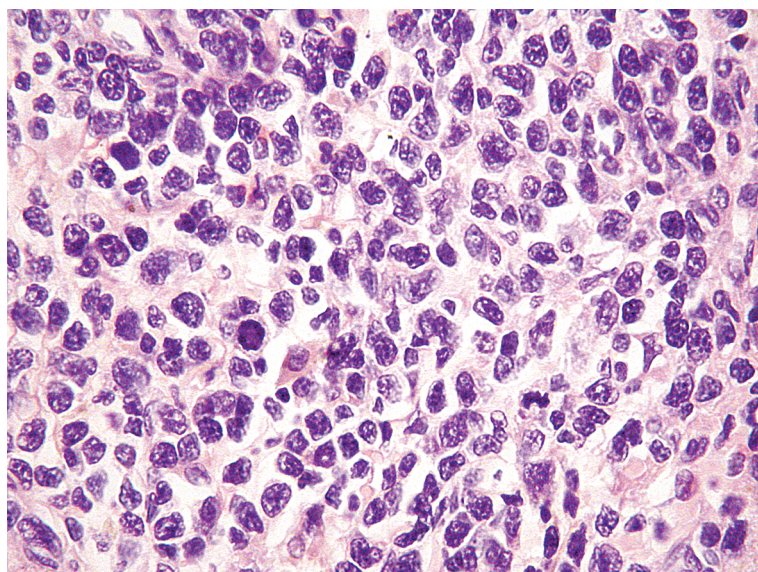


Рис. 171. Лимфоцитома селезенки в стадии саркомной трансформации. Тот же препарат (имм.).  
На иммерсии хорошо виден грубейший атипизм и полиморфизм саркомных клеток из очага метастатического поражения в печени. Стрелкой отмечен митоз.



**Прогноз**

Прогноз благоприятный. В большинстве случаев заболевание характеризуется длительным доброкачественным течением с медленным, в течение нескольких лет, увеличением селезенки и нарастанием лейкоцитоза в периферической крови. У большинства больных спленэктомия приводит к многолетней стабилизации про-

цесса, не требующей дополнительного лечения. В 25% случаев лимфоцитомы селезенки трансформируются в диффузную В-крупноклеточную лимфосаркому, отличительной особенностью которой является высокий процент достижения полных ремиссий, в том числе и повторных, при терапии по программе CHOP и CHOP-подобным курсами [8].



## ДИФФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОСАРКОМА С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ, ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ, ВАЛЬДЕЙЕРОВА КОЛЬЦА И СЕЛЕЗЕНКИ

Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома (лимфома по классификации ВОЗ) (ДБККЛ) – гетерогенная группа лимфатических опухолей с различными клиническими, морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими проявлениями и ответом на терапию. Субстратом опухоли являются крупные В-лимфоидные клетки, с размером ядра в два и более раза превышающим размер ядра, малого лимфоцита. Крупные лимфоидные клетки в большинстве случаев имеют диффузный рост, но могут быть и разбросанными, иногда на фоне Т-клеточного окружения, или очаговыми скоплениями [1, 2, 3].

### История

В разных классификациях неходжкинских лимфом, начиная с классификации С. Раппапорта 1956–1966 гг. (в Кильской 1974–1976–1992 гг., ВОЗ 1976 г., в Рабочей формулировке 1979 и 1982 гг.), фигурировали лимфома высокой степени злокачественности, диффузная иммунобластная лимфосаркома, злокачественная крупноклеточная иммунобластная лимфома, под которыми, скорее всего, подразумевался иммунобластный вариант ДБККЛ. Отдельные морфологические варианты теряются среди большого разнообразия форм. И впервые как отдельная нозологическая форма, а точнее, гетерогенная группа заболеваний лимфатической системы, ДБККЛ выделена в Пересмотренной Европейско-Американской Классификации Лимфом (REAL Classifacacion) (N. Harris et al., 1994). В дальнейшем без каких-либо изменений ДБККЛ перешла в классификацию ВОЗ 2001 г.

В отечественных классификациях, начиная с Н.М. Шустрова, Х.Х. Владоса (1927), в дальнейшем Е.И. Фрейфельд (1947), И.А. Кассирского (1970), ДБККЛ, скорее всего, значится как лимфосаркоматоз с указанием локализации поражения. В переработанной и дополненной классификации А.И. Воробьева и М.Д. Бриллиант (1999) – как первичная В-клеточная лимфосаркома (л/у, миндалин, желудка и т.п.) [1, 4].

### Эпидемиология

Частота ДБККЛ составляет от 30 до 40% среди неходжкинских лимфом. Средний возраст больных составляет 60 лет. Болеют чаще мужчины, соотношение мужчины/женщины составляет 1,5/1 [3].

**Клиническая картина** ДБККЛ разнообразна и определяется первичной локализацией, скоростью роста, распространенностью опухоли, наличием симптомов интоксикации. В одних случаях болезнь проявляется изолированным поражением лимфоузлов, миндалин, селезенки. В других – процесс сразу генерализованный с поражением как периферических, так и висцеральных лимфоузлов, селезенки, нередко костного мозга, а также не лимфатических органов: ЦНС, желудка, кишки, кожи, костей, молочной, щитовидной желез, легких, орбиты, почек, матки и т.д. [3].

**В патогенезе ДБККЛ** имеют значение многие гены, регулирующие клеточную дифференцировку в зародышевых центрах. Самой частой аномалией при ДБККЛ являются различные нарушения района 3q27, в котором находится ген bcl-6.

В физиологических условиях в зародышевом центре преобладает экспрессия BLIMP-1 (B-lymphocyte-induced maturation protein 1), который является регулятором терминальной дифференцировки В-клеток в плазматические клетки. При транслокациях с участием 3q27 в зародышевом центре преобладает экспрессия Bcl-6. Связываясь с определенными регулирующими последовательностями ДНК других генов, Bcl-6 подавляет их транскрипцию и вызывает блок дальнейшей дифференцировки В-клеток в плазматические клетки [5]. Кроме того, гиперэкспрессия bcl-6 приводит к подавлению экспрессии белка p27, который является ингибитором циклинзависимых киназ и содействует бесконтрольной В-клеточной пролиферации.

### Молекулярная биология

В настоящее время выделяют 3 молекулярных типа ДБККЛ. Один тип имеет экспрессию антигенов, характерных для В-клеток зародышевого центра (GC-like), второй тип – подобных таковому «in vitro» активированным периферическим В-клеткам (ABC-like), и третий тип – неклассифицируемый. Гены В-клеток зародышевого центра (CD10, bcl-6, LMO, Amyb, JAW1) отличаются от генов митогенактивированных В-клеток периферической крови (IRF-4, FoxP1, Cyclin D2, Flt1 и др.). Молекулярный тип с экспрессией антигенов, характерных для В-клеток зародышевого центра, имеет более благоприятный прогноз. Пятилетняя выживаемость на



ПХТ СНОР для всех больных составила 52%, для больных с GC-like типа – 76%, а для больных ABC-like – 16% [6].

**Морфологические варианты.** В классификации ВОЗ (1999) [3] выделено несколько морфологических вариантов ДБККЛ, которые сгруппированы по формальным критериям. Наряду с типовыми вариантами встречается большое разнообразие морфологических вариантов.

Центробластный вариант представлен лимфоидными клетками крупных и средних размеров с овальными, округлыми ядрами с нежным ядерным хроматином и 2–4 ядрышками под ядерной мембраной. Цитоплазма узкая (рис. 172, 173).

Иммунобластный вариант – более 90% клеток при этом с одиночными, центрально расположенными ядрами, хорошо выраженными 1–2 ядрышками и широкой базофильной цитоплазмой (рис. 174, 175). Количество центробластов менее 10%.

Вариант с Т-клеточным преобладанием (T-cell rich) – большая часть клеток представлена опухолевыми реактивными Т-клетками. Крупные опухолевые В-клетки составляют менее чем 10% и напоминают «попкорн клетки» (воздушную кукурузу), центробласты, иммунобласты. Среди крупных клеток изредка встречаются двух- и многоядерные клетки (рис. 176, 177, 178). Малые В-лимфоидные клетки нечасты. Диагноз всегда труден, так как клеточный состав представлен в основном реактивными Т-клетками и гистиоцитами. Процесс к моменту диагностики обычно носит генерализованный характер.

Анаплазированный вариант представлен гигантскими клетками с причудливыми ядрами, среди которых много двух- и многоядерных клеток (рис. 179, 180).

К редким морфологическим вариантам относятся плазмобластный и с экспрессией белка киназы анаплазированной лимфомы (Anaplastic lymphoma kinase – ALK).

Плазмобластный вариант морфологически не отличим от иммунобластного. Особенностью варианта является характерный иммунофенотип (экспрессия антигенов VS38с и CD138).

Вариант с экспрессией белка ALK также, не отличим от иммунобластного, представлен мноморфными крупными иммунобластоподобными клетками, с круглыми светлыми ядрами, содержащими крупные центрально расположенные ядрышки и обильную базофильную цитоплазму. Особенностью данного варианта является экспрессия белка ALK в цитоплазме в виде зерен и в области комплекса Гольджи в виде точек.

Нередко морфологические варианты ДБККЛ плохо различимы. Прогностическое значение описанных вариантов пока не ясно. На практике оказалось, что все эти морфологические варианты не играют роли при выборе терапии. Важнейшую роль в выборе терапии играют другие факторы, например, такие как локализация очага поражения: лимфоузлы или Вальдейерово кольцо, объем поражения (локальный или генерализованный процесс), первичная ДБККЛ или трансформация зрелоклеточного лимфопролиферативного заболевания.

**Иммунофенотип** ДБККЛ неспецифичен и вариателен. Отмечается экспрессия общих В-клеточных антигенов, таких, как CD19, CD20, CD22, CD79b, в 10% случаев опухолевые клетки экспрессируют антиген CD5 при отрицательном циклине D1, наличие которого характерно для лимфомы из клеток мантийной зоны. В 50% случаев встречается экспрессия антигенов CD10, bcl-2 и bcl-6 [7]. В редких случаях (1–2%) опухолевые клетки экспрессируют белок ALK. Окрашивание ALK только цитоплазматическое [8]. Некоторые варианты ДБККЛ характеризуются экспрессией антигена CD30 [7].

**Цитогенетика.** При ДБККЛ в 30% случаев выявляются различные нарушения района 3q27 области протоонкогена bcl-6 [5]. В 1–2% ДБККЛ встречается специфическая цитогенетическая транслокация t(2;17)(p23;q23). Очень часто уже при первичном обследовании выявляются множественные хромосомные нарушения [8]. Единичные случаи – без кариологических нарушений. Транслокация t(14;18)(q32;q21), характерная для фолликулярной лимфомы, встречается в 20–30% случаев ДБККЛ [10]. На сегодня нет четких критериев, позволяющих дифференцировать ДБККЛ с наличием транслокации t(14;18)(q32;q21) и фолликулярную лимфому с трансформацией в ДБККЛ. Неизвестно, отличаются ли эти оба варианта по прогнозу.

MYC-реарранжировка при ДБККЛ является редкостью.

**Критерии диагноза.** Диагностическими критериями первичной ДБККЛ являются:

- 1) наличие увеличенных периферических, и/или внутригрудных, внутрибрюшных лимфоузлов, селезенки, а также опухолевого поражения любого нелимфатического органа;
- 2) отсутствие в анамнезе В-зрелоклеточного лимфопролиферативного заболевания;
- 3) диффузный, диффузно-очаговый, очаговый иногда на фоне Т-клеточного окружения рост крупных, атипичных В-лимфоидных клеток, экспрессирующих общие В-клеточные анти-



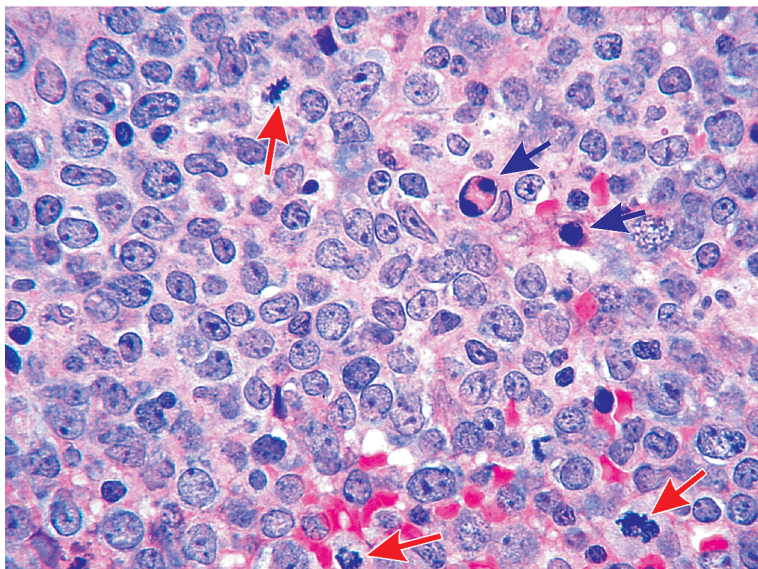


Рис. 172. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, центробластный вариант. Гистологический срез лимфоузла (б. ув.).

Отмечается диффузная пролиферация крупных и средних размеров лимфоидных клеток со светлыми ядрами, выраженным атипизмом и полиморфизмом. Ядрышки фиолетового цвета, уродливой формы. Видны митозы (красная стрелка), фигуры апоптоза (синяя стрелка).

Рис. 173. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, центробластный вариант. Отпечаток лимфоузла (имм.) Лимфоидные клетки с узкой базофильной цитоплазмой и множественными ядрышками.

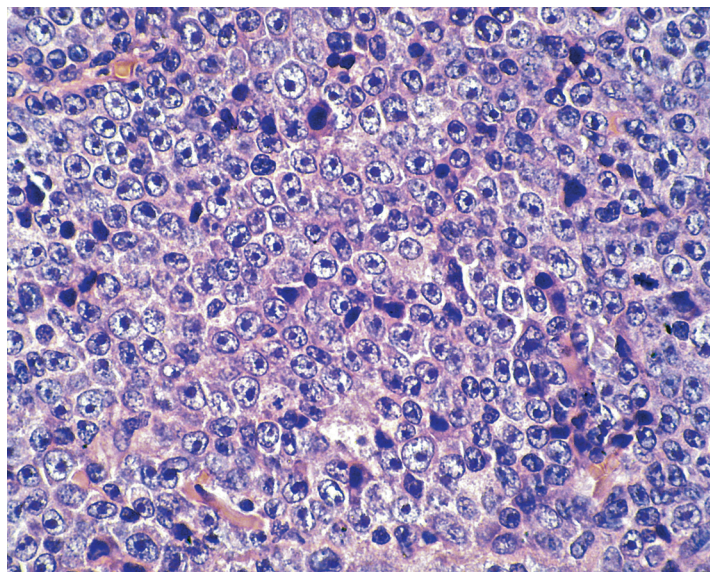
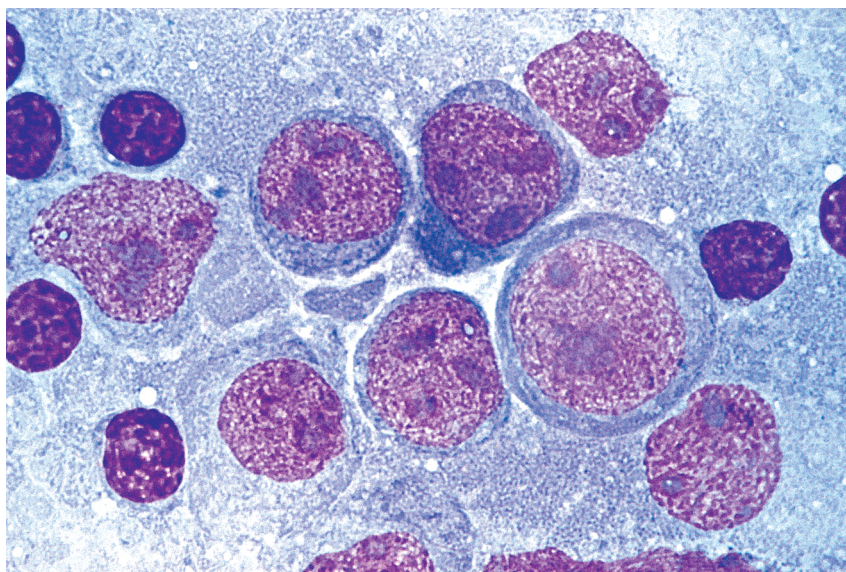


Рис. 174. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, иммунобластный вариант. Гистологический срез лимфоузла (б. ув.).

Диффузная пролиферация крупных лимфоидных клеток с одиночными центрально расположенными ядрышками.



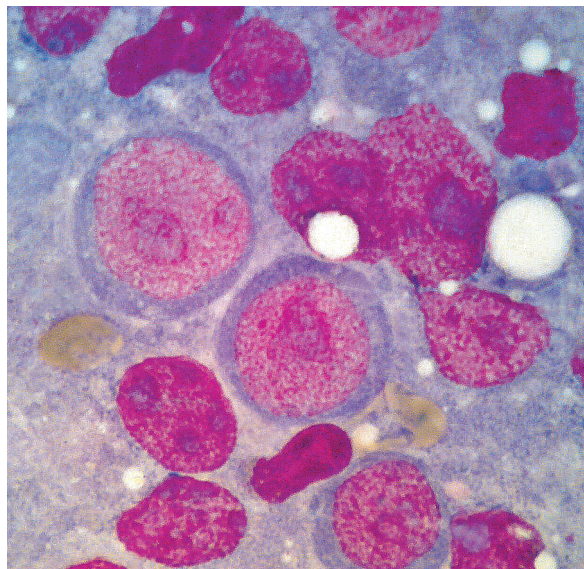


Рис. 175. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, иммунобластный вариант. Отпечаток лимфоузла (имм.).

Крупные лимфоидные клетки с центрально расположенными одиночными ядрышками.

Рис. 176. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома. Вариант с Т-клеточным преобладанием (T-cell rich). Гистологический срез лимфоузла (б. ув.).

Среди большого количества мелких лимфоидных клеток присутствуют немногочисленные крупные и гигантские опухолевые лимфоидные В-клетки (менее чем 10%).

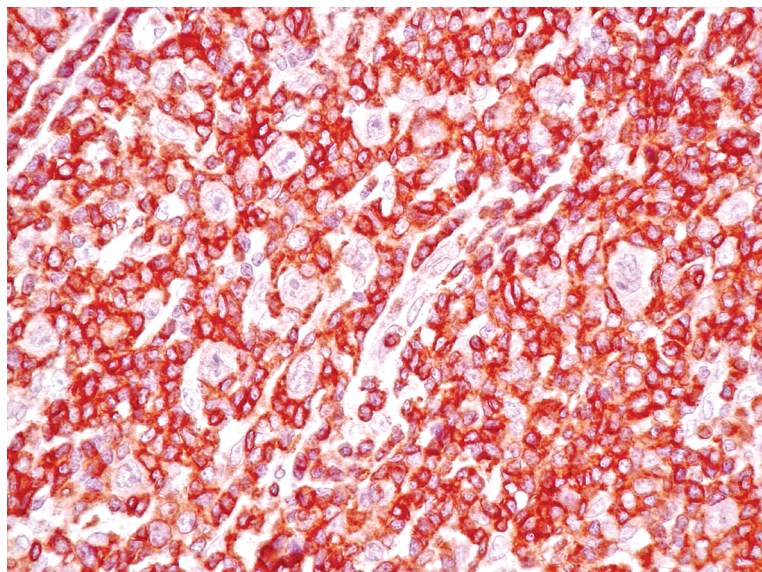
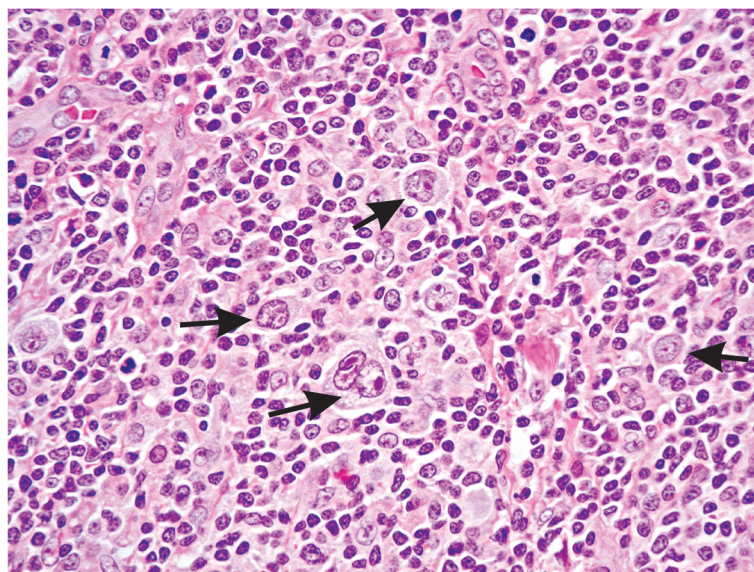


Рис. 177. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома. Вариант с Т-клеточным преобладанием (T-cell rich). Иммуногистохимический препарат, окраска моноклональными антителами к CD3.



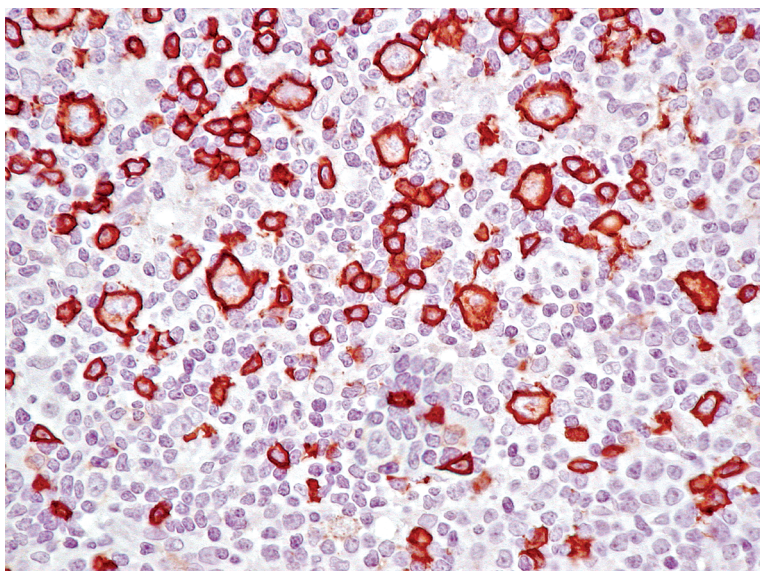


Рис. 178. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома. Вариант с Т-клеточным преобладанием (T-cell rich). Иммуногистохимический препарат, окраска моноклональными антителами к CD20 (б. ув.).

Крупные и гигантские опухолевые клетки экспрессируют антиген CD20.

Рис. 179. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, анаплазированный вариант. Гистологический срез лимфоузла (б. ув.).

Опухолевый субстрат составляют лимфоидные клетки с выраженным атипизмом и полиморфизмом.

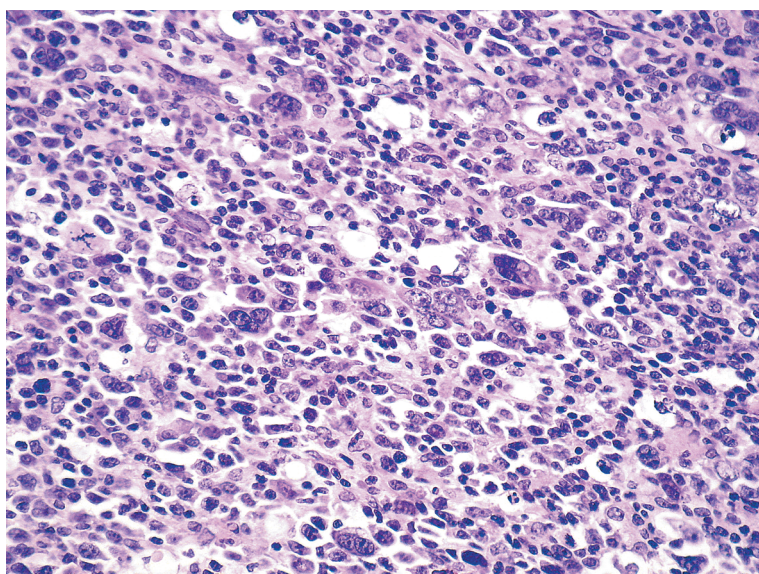
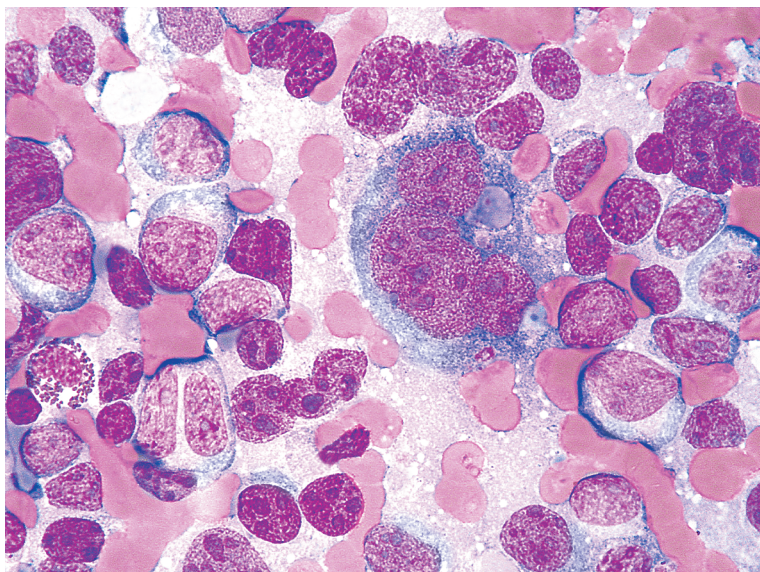


Рис. 180. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома, анаплазированный вариант. Отпечаток лимфоузла (имм.).

Полиморфизм опухолевых клеток – от крупных до гигантских, среди которых – дву- и многоядерные лимфоидные клетки с множественными уродливыми ядрышками.





гены (CD19, CD20, CD22, CD79b) с размером ядра в 2 и более раза превышающим размер ядра нормального лимфоцита, с высокой пролиферативной активностью – от 40 до 100%;

- 4) отсутствие антигенов CD34, TdT, характерных для лимфобластной лимфосаркомы, Cyclin D1 – характерной для лимфомы из клеток мантийной зоны;
- 5) отсутствие таких цитогенетических маркеров, как транслокации t(8;14)(q24;q32), t(8;22)(q24;q11), t(2;8)(p12;q24), характерные для Беркиттоподобной лимфомы, отсутствие транслокации t(11;14)(q13;q32), характерной для лимфомы из клеток мантийной зоны.

Не всегда можно отличить первичную (de novo) ДБККЛ от вторичной, трансформировавшейся из зрелоклеточной опухоли. В терминальной стадии гистологическая картина любого зрелоклеточного лимфопрлиферативного заболевания может выглядеть как ДБККЛ.

Дифференциальный диагноз приходится проводить с лимфобластной, Беркиттоподобной, фолликулярной лимфомой, лимфомой из клеток мантийной зоны, из малых лимфоцитов и, наконец, лимфогранулематозом. Особо необходимо выделить лимфоцитому (лимфому из клеток маргинальной зоны), которая не имеет специфического иммунофенотипа, цитогенетических маркеров, и неизвестно, в каком проценте случаев трансформируется в ДБККЛ. В настоящее время отличить лимфоцитому с трансформацией в ДБККЛ от первичной ДБККЛ невозможно без сведений о предшествующем анамнезе.

**Ответ на терапию** является классифицирующим фактором. Например, 5-летняя безрецидивная выживаемость больных с первичным поражением периферических лимфоузлов на ПХТ СНОР составила 94%, в то время как с первичным поражением Вальдейерова кольца – лишь 50%. Выживаемость больных с генерализованным поражением, как правило, зависит от наличия или отсутствия поражения костного мозга.

Исходя из результатов лечения, представляется целесообразным разделить первичную ДБККЛ на локальную и генерализованную формы.

- Локальная форма, в свою очередь, делится на:
  - 1) первичное поражение периферических лимфоузлов с или без вовлечения висцеральных по одну сторону диафрагмы,
  - 2) первичное поражение висцеральных лим-

фоузлов (внутригрудных, абдоминальных по одну сторону диафрагмы) с или без вовлечения периферических лимфоузлов,

- 3) первичное поражение Вальдейерова кольца (небных, язычной и глоточной миндалин) с или без вовлечения периферических, внутригрудных лимфоузлов,
  - 4) первичное поражение селезенки.
- Генерализованная форма делится на:
    - 1) генерализованную форму без поражения костного мозга,
    - 2) генерализованную форму с поражением костного мозга, которая в свою очередь делится на: форму со зрелоклеточным очаговым, очагово-интерстициальным и диффузным саркомным поражением костного мозга.

### **Локальная форма**

**Первичное поражение периферических с или без вовлечения висцеральных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы.** Заболевание характеризуется преимущественным поражением периферических лимфоузлов без спленомегалии и поражения костного мозга. В некоторых случаях отмечается увеличение внутригрудных или абдоминальных лимфоузлов. Исходно во всех случаях лимфоузлы поражены только по одну сторону диафрагмы (I–II стадии по классификации Энн-Эрбор). Лимфатические узлы имеют плотную консистенцию, обычно безболезненны при пальпации, нередко спаяны с окружающими тканями. Подавления нормальных ростков кроветворения и изменений в периферической крови не наблюдается. Клинические признаки интоксикации и моноклональная гаммапатия встречаются в единичных случаях. Основными лабораторными признаками активности процесса являются ускорение РОЭ, повышение концентрации ЛДГ в сыворотке крови, которые наблюдаются у 25–40% больных. В единичных случаях наблюдается поражение нелимфатических органов (костей, мочевого пузыря и др.). Отличительной морфологической особенностью является отсутствие варианта Т-клеточного преобладания (T-cell rich) [11]. Принципиальной особенностью клинического течения является склонность к длительному локальному росту без тенденции к ранней диссеминации, а также длительные ремиссии на терапии СНОР и СНОР-подобными курсами.

Основные программы лечения – ПХТ СНОР и СНОР-подобными курсами (R-CHOP, R-CHOP) плюс лучевая терапия на вовлеченные зоны. 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость составляет 100 и 94%, соответственно [11].



Прогноз благоприятный при своевременном и адекватном лечении.

**Первичное поражение висцеральных лимфоузлов (внутригрудных, абдоминальных по одну сторону диафрагмы).** В отличие от первичного поражения периферических лимфоузлов, которое диагностируется с момента обнаружения больным или окружающими увеличенного лимфоузла, висцеральный вариант диагностируется только тогда, когда проявляется клинически. За редким исключением, на момент диагностики опухоль имеет размеры, превышающие 10 см (bulky disease). Только в 1–2% случаев опухоль, обнаруженная случайно (при профилактическом осмотре), имела небольшие размеры, нормальную концентрацию ЛДГ в сыворотке крови и было удовлетворительное общее состояние больного. В некоторых случаях отмечается увеличение периферических лимфоузлов по одну сторону диафрагмы. Несмотря на то, что это форма относится к I–II стадиям заболевания, она требует интенсивного лечения.

Основной ПХТ является модифицированная программа NHL-BFM-90 (4–6 курса). Прогноз при адекватном лечении – благоприятный.

Первичное поражение Вальдейерова кольца (небных, язычной, глоточной миндалин).

Первичная ДБККЛ миндалин является редкой патологией. В клинической картине отмечается изолированное и редко сочетанное поражение небной, глоточной и язычной миндалин с вовлечением или без вовлечения регионарных лимфоузлов. В случае поражения небной миндалины процесс, как правило, односторонний с обязательным вовлечением регионарных лимфоузлов. Симптомы интоксикации встречаются редко. Подавления нормальных ростков кроветворения и изменений в периферической крови не наблюдается. Повышение концентрации ЛДГ встречается у 1/3 больных. Моноклональная гаммапатия, которая встречается при всех клинических формах, не была зарегистрирована ни в одном случае первичной ДБККЛ Вальдейерова кольца. Течение заболевания агрессивное. Генерализация процесса происходит быстро с поражением как лимфатических, так и нелимфатических органов.

Общая 5-летняя выживаемость на терапии СНОР и СНОР-подобными курсами составляет лишь 50%, что требует проведения интенсивных курсов полихимиотерапии как первой линии терапии. В настоящее время терапией выбора является модифицированная программа NHL-BFM-90.

Прогноз на терапии СНОР СНОР-подобными курсами неблагоприятный.

**Первичное поражение селезенки.** Основными жалобами являются тяжесть, дискомфорт и боли в левом подреберье, иногда – повышение температуры тела. Концентрация ЛДГ превышает норму у всех больных этой формой. В клинической картине отмечается спленомегалия, от умеренной до гигантских размеров, как правило, с наличием гиперэхогенного очага в паренхиме селезенки (рис. 181). Достаточно часто наблюдается прорастание опухоли в соседние органы (в поджелудочную железу, в левую почку, диафрагму, левую долю печени, желудок, мышцы грудной клетки). Ни в дебюте заболевания, ни в процессе прогрессирования нейтролейкемия не была зарегистрирована. Подавление нормальных ростков кроветворения и поражение периферической крови, как и при других локальных формах, не отмечается. Моноклональная гаммапатия не была выявлена ни в одном случае. Основными морфологическими вариантами при селезеночной форме ДБККЛ являются центробластный и анаплазированный. Течение агрессивное.

Первым этапом лечения первичной ДБККЛ селезенки является спленэктомия. Во всех случаях спленэктомия служит диагностике. Если опухоль не прорастает в соседние органы, нет увеличения регионарных лимфоузлов, после спленэктомии проводятся 4–6 курса ПХТ по программе СНОР и СНОР-подобными курсами и лучевая терапия на вовлеченную зону в дозе 40 Грей. В случае прорастания опухоли в соседние органы, наличия увеличенных регионарных лимфоузлов – 4 курса модифицированной программы NHL-BFM-9. Прогноз при адекватной химиотерапии благоприятный.

**Генерализованная форма ДБККЛ без поражения костного мозга.** В клинической картине отмечается поражение периферических, внутригрудных, абдоминальных лимфоузлов и как правило, селезенки. У 1/3 больных на момент диагностики имеются В-симптомы. У 80% больных отмечается повышение концентрации ЛДГ в сыворотке крови. Из нелимфатических органов наблюдается поражение печени, желудка, матки, поясничных мышц, костей, оболочек мозга. Подавление нормальных ростков кроветворения и парапротеинемия встречаются редко. В единичных случаях в дебюте заболевания отмечается нейтролейкемия, клинические проявления которой разнообразны: в 1 из 2 случаев отмечался нижний парапарез, 1 случай протекал бессимптомно, и только люмбальная пункция



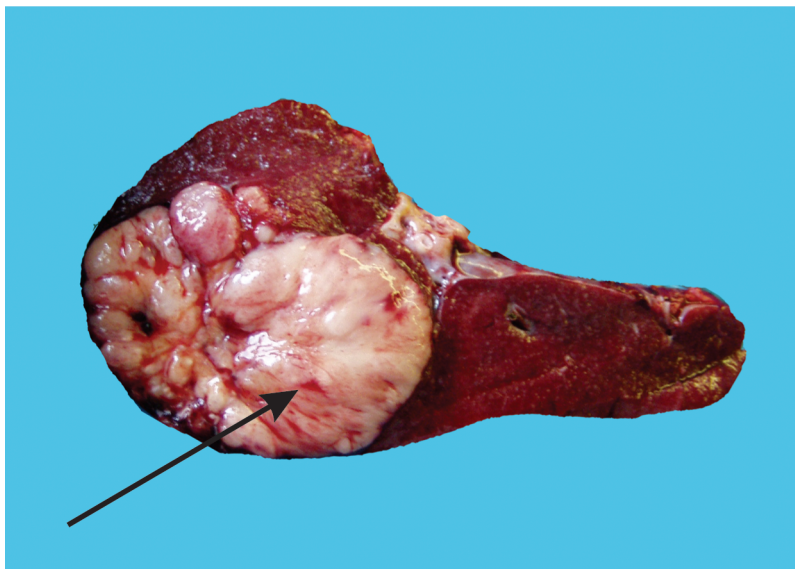


Рис. 181. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома селезенки. Макропрепарат. Стрелкой указан опухолевый очаг, занимающий большую часть паренхимы селезенки.

ция, выполненная в рамках протокола обследования больных, позволила своевременно диагностировать нейрорлейкемию.

Частота достижения полных ремиссий на терапии СНОР и СНОР-подобными курсами составила 56,7%, 5-летняя общая и бессобытийная выживаемость – 36 и 32% [13]. Медиана продолжительности полной ремиссии на ПХТ СНОР и СНОР-подобными курсами составляет 6 месяцев (собственные данные). Рецидивы при ДБККЛ, как правило, ранние, т.е. в течение первого года, что требует проведения интенсивной ПХТ на первом этапе лечения. В связи с этим больным моложе 60 лет мы проводим ПХТ по модифицированной программе NHL-BFM-90. Частота достижения полных ремиссий по модифицированной программе NHL-BFM-90 у данной группы больных составила около 80% [14].

**Генерализованная форма ДБККЛ с поражением костного мозга.** Отмечается генерализованное поражение периферических, внутригрудных, абдоминальных лимфоузлов, селезенки, костного мозга. У больных с очагово-интерстициальным и диффузным поражением костного мозга, как правило, наблюдается подавление нормальных ростков кроветворения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) различной степени выраженности. Только при генерализованной форме с поражением костного мозга у 1/3 больных встречается умеренный лейкоцитоз и опухолевые лимфоидные клетки в периферической крови, у такого же количества больных обнаруживается парапротеинемия. В половине случаев наблюдаются В-симптомы, у 85% больных – повышение концентрации ЛДГ в сыворотке крови. При данной клинической форме встречаются все морфологические варианты, в

том числе с Т-клеточным преобладанием (T-cell rich). Как правило, в миелограмме отсутствует лимфоцитоз, даже при наличии саркомных лимфоидных клеток.

Поражение костного мозга носит различный характер. Очаговое зрелоклеточное поражение костного мозга мелкими лимфоидными клетками, с плотным ядерным хроматином, без выраженного атипизма и полиморфизма (рис. 182, 183) встречается крайне редко. По данным литературы в 75% случаев при очаговом зрелоклеточном поражении костного мозга выявляется транслокация  $t(14;18)(q32;q21)$ , характерная для фолликулярной лимфомы [12]. В 3 из 3 таких случаев в нашем исследовании была обнаружена транслокация  $t(14;18)(q32;q21)$ . Безрецидивная выживаемость этих 3 больных с очаговым зрелоклеточным поражением костного мозга на ПХТ R-СНОР-21 составила 42, 36 и 32 месяца (у 2 больных с наличием транслокации  $t(14;18)(q32;q21)$  ремиссия сохраняется и в настоящее время).

Самым частым типом поражения костного мозга при ДБККЛ является очагово-интерстициальная инфильтрация лимфоидными клетками разных размеров, среди которых встречаются и крупные светлаядерные клетки, с выраженным ядрышковым аппаратом, аналогичные клеткам лимфоузлов (рис. 184, 185). Очаги инфильтрации не имеют четких границ.

Медиана полной ремиссии на терапии СНОР и СНОР-подобными курсами у больных с очагово-интерстициальным поражением костного мозга составляет менее 1 года (собственные данные). И на интенсивной ПХТ по модифицированной программе NHL-BFM-90, как правило, не удается достичь полной ремиссии.



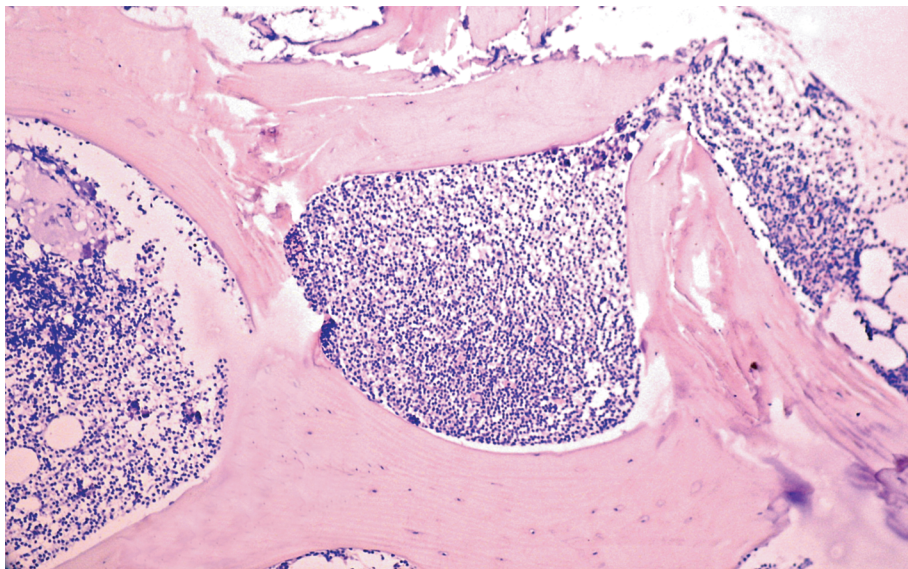


Рис. 182. Очаговое зрелоклеточное поражение костного мозга при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме. Трепано-биоптат (мал. ув.). Очаг лимфоидных клеток мелких размеров занимает всю костномозговую полость (в центре).

Рис. 183. Очаговое зрелоклеточное поражение костного мозга при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме. Трепанобиоптат (б. ув.). Крупный очаг лимфоидных клеток мелких размеров, с плотным ядерным хроматином, без выраженного атипизма и полиморфизма.

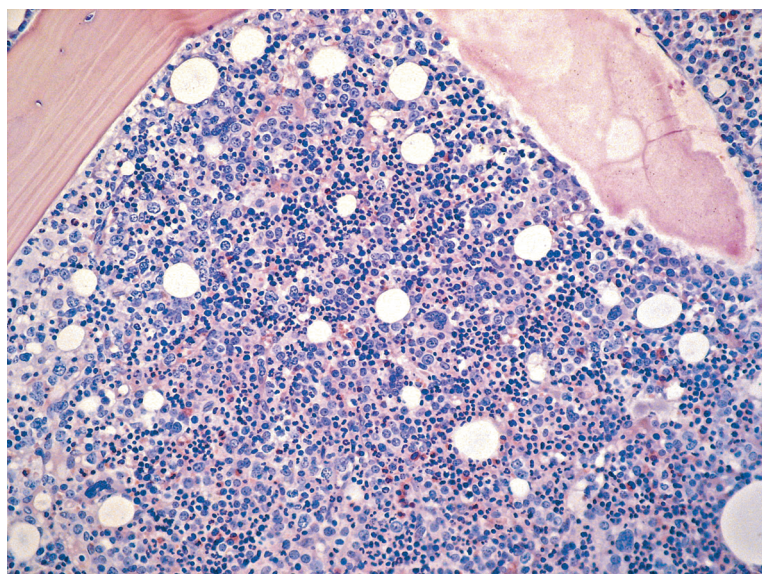
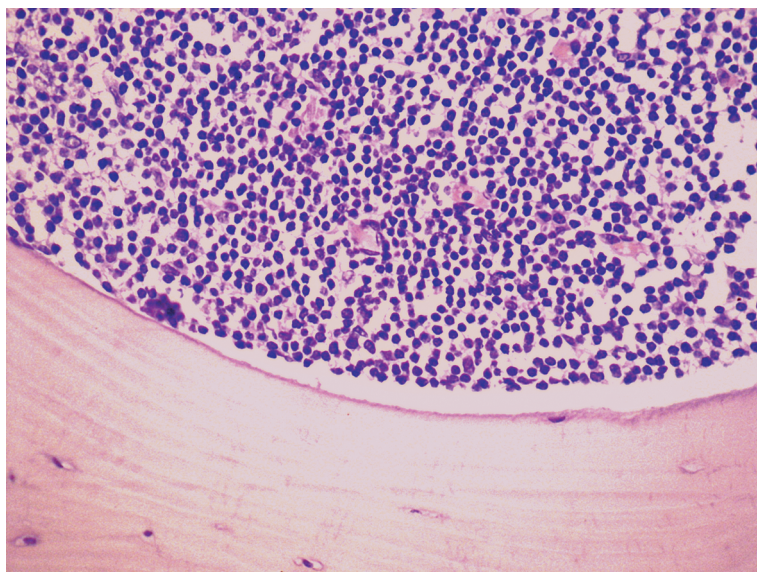


Рис. 184. Интерстициальное поражение костного мозга при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме. Трепанобиоптат (мал. ув.). Среди полиморфноклеточного состава костного мозга видны скопления опухолевых лимфоидных клеток крупных размеров.



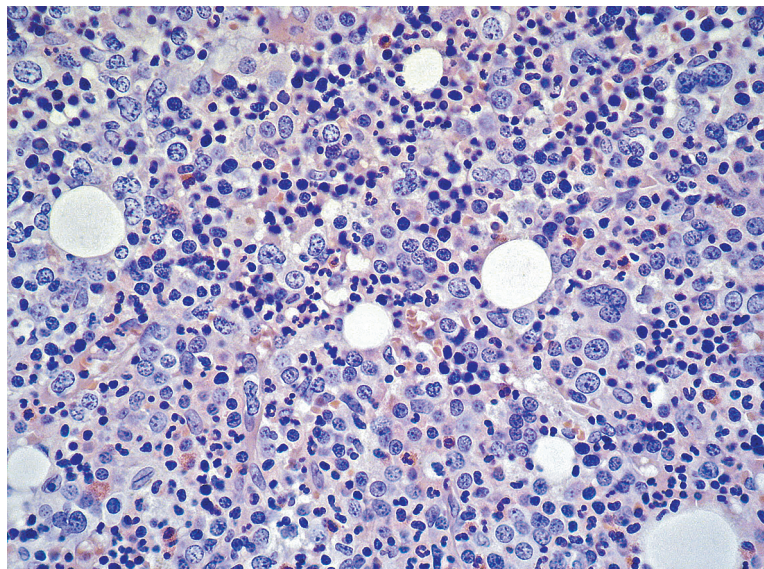


Рис. 185. Интерстициальное поражение костного мозга при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме. Тот же препарат (б. ув.).

Крупные светлаядерные лимфоидные клетки расположены среди элементов полиморфно-клеточного костного мозга: лимфоцитов, эритробластических островков, эозинофилов, мегакариоцитов.

Диффузное поражение костного мозга саркомными клетками, аналогичными клеткам лимфоузлов, со светлой цитоплазмой, с выраженным атипизмом и полиморфизмом, с уродливыми ядрышками (рис. 186, 187) встречается крайне редко. Прогноз больных с диффузным поражением костного мозга не ясен.

Основной программой лечения больных с очаговым зрелоклеточным поражением костного мозга является R-CHOP. Лечение генерализованной формы с очагово-интерстициальным и диффузным поражением костного мозга в настоящее время не отработано. Мы ведем больных на программе R-CHOP.

Возможно, случаи с поражением костного

мозга являются исходом зрелоклеточных лимфопрлиферативных заболеваний.

При рецидиве и прогрессии заболевания при всех клинических формах, может иметь место вовлечение нелимфатических органов (мышц, надпочечников, почек, плевры, нейролейкемия), в том числе костного мозга и периферической крови. Переход в острый лейкоз с выявлением ранних маркеров (CD34, TdT) не зарегистрирован.

Все формы с изолированным поражением (лимфоузлов, Вальдейерова кольца, селезенки) при прогрессировании и рецидиве заболевания переходят в генерализованную форму, в том числе с поражением костного мозга.

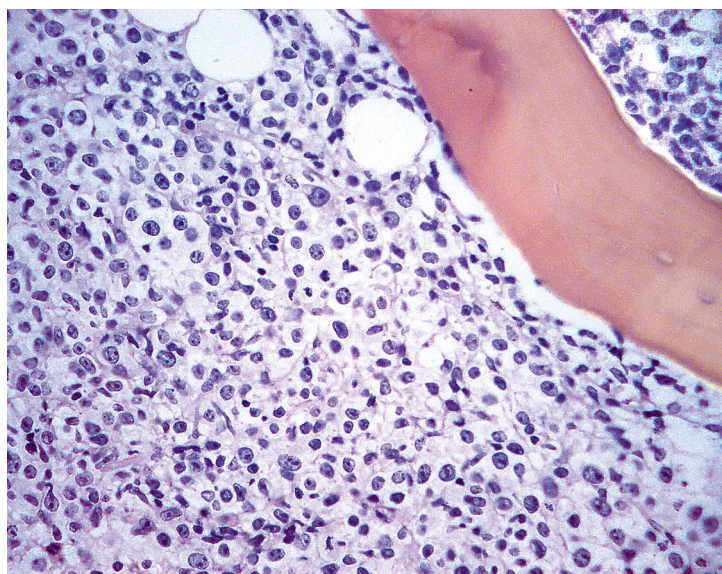


Рис. 186. Диффузное поражение костного мозга при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме. Трепанобиоптат (мал. ув.).

Отмечается диффузная инфильтрация костного мозга опухолевыми лимфоидными клетками преимущественно крупных и средних размеров.



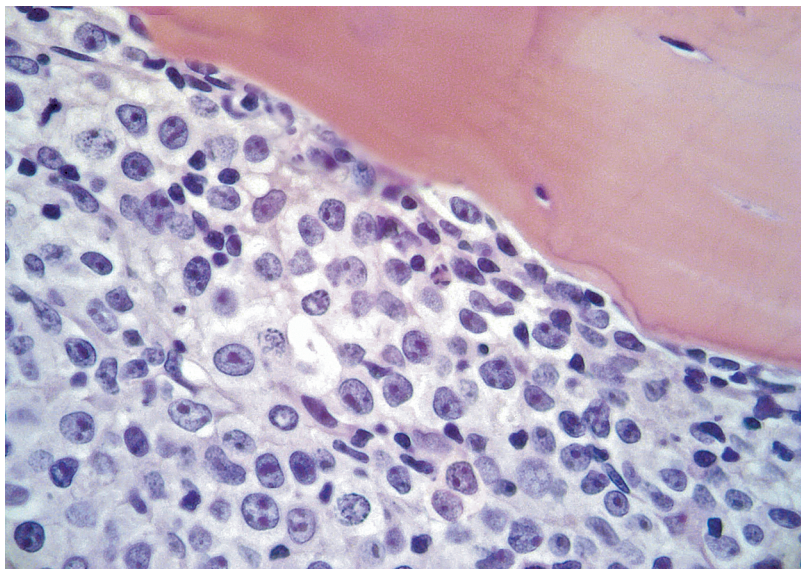


Рис. 187. Диффузное поражение костного мозга при диффузной В-крупноклеточной лимфосаркоме. Тот же препарат (б. ув.). Диффузная пролиферация лимфоидных клеток крупных размеров, со светлыми ядрами, с выраженным ядрышковым аппаратом.