



ДЛЯ ДИАГНОЗА

КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОМ СЕЛЕЗЕНКИ

У. Джулакян, кандидат медицинских наук,
Л. Аль-Ради, кандидат медицинских наук,
В. Двирный, кандидат медицинских наук,
Т. Обухова, кандидат медицинских наук,
И. Гальцева, кандидат медицинских наук,
С. Коржова,
А. Ковригина, доктор биологических наук,
В. Савченко, академик РАН, профессор
Гематологический научный центр, Москва
E-mail: oncohematologist@mail.ru

Благодаря широкому использованию методов лучевой диагностики клиницисты все чаще сталкиваются с изолированной спленомегалией, одной из причин которой могут быть лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ). Увеличение селезенки при ЛПЗ может быть как первичным, так и следствием диссеминации опухолей других локализаций. Подробно обсуждается термин «лимфома селезенки» (ЛС), описаны ЛПЗ, которые могут рассматриваться как ЛС.

Одно из важных составляющих диагностики ЛС – применение алгоритма обследования. Приводится диагностический алгоритм с указанием современных методов исследований.

Ключевые слова: гематология, лимфома селезенки, селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, волосатоклеточный лейкоз.

Спленомегалия – важный, часто ранний и ведущий симптом многих заболеваний. Как правило, увеличением селезенки проявляется системный патологический процесс [1]. Незначительная или массивная спленомегалия возможна при ряде инфекционных заболеваний [2]. В связи с широким использованием ультразвуковых и радиологических методов исследований врачу нередко приходится сталкиваться с изолированной спленомегалией, которая может быть единственным, ранним признаком лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ).

Лимфатические опухоли селезенки могут быть как первичными, так и возникать вследствие диссеминированного процесса. ЛПЗ с преимущественной спленомегалией составляют 21,6% всех их случаев [3]. Нередко при лимфоме селезенки (ЛС) в патологический процесс вовлечена только селезенка, но бывает, что ЛС сопровождается поражением костного мозга и (или) печени, регионарных и (или) отдаленных лимфатических узлов [4, 5].

Основываясь на большом опыте диагностики и лечения лимфатических опухолей с преимущественным вовлечением в патологический процесс селезенки, а также на анализе доступной литературы [6], представляем наиболее приемлемую классификацию ЛС с учетом клинического течения заболевания, иммуноморфологической и молекулярной картины. ЛС могут быть как В-клеточными, так и Т-клеточными [7–9]. Встречаются случаи изолированного поражения селезен-

ки при лимфоме Ходжкина, лимфоме из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) [10, 11].

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛС СЕЛЕЗЕНКИ

Лимфомы, обычно представленные спленомегалией:

- **В-клеточные лимфомы:**
 - селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки (ЛКМЗС);
 - селезеночные неклассифицируемые лимфомы (диффузная В-клеточная лимфома красной пульпы селезенки, вариантная форма волосатоклеточного лейкоза – ВВКЛ);
 - волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ);
 - лимфоплазмозитарная лимфома;
 - В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз.
- **Т-клеточные лимфомы:**
 - Т-клеточная лимфома из больших гранулированных лимфоцитов;
 - Т-клеточная гепатолиенальная лимфома.
- **Первичное вовлечение селезенки в патологический процесс при лимфомах, обычно представленных как нодальные:**
 - ЛКМЗ;
 - фолликулярная лимфома (ФЛ);
 - ДВККЛ;
 - ДВККЛ, богатая Т-клетками.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина у больных ЛС может быть разной: от бессимптомного течения с изолированной спленомегалией до спленомегалии с изменениями показателей периферической крови и соответствующими симптомами. Пациенты зачастую проходят долгий диагностический путь, обследуются разными специалистами.

Во всех случаях при обнаружении спленомегалии и подозрении на ЛПЗ проводят полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, интегрируя все клинические, инструментальные, лабораторные и иммуноморфологические данные. В первую очередь следует морфологически оценить клетки периферической крови, костного мозга и при

наличии лимфоцитоза и атипии применить иммунологические методы исследования этих клеток. Все это необходимо для ранней диагностики заболевания во избежание диагностических спленэктомий.

Детальный сбор анамнеза позволяет выявить другие патологические процессы: хронические вирусные гепатиты С и В; аутоиммунные заболевания, которые могут сопровождаться лимфопролиферацией [12, 13]; лечение иммунодепрессантами, провоцирующими возникновение Т-клеточных лимфом [7, 8].

Изучение анализов крови в динамике может помочь выявить небольшую транзиторную цитопению или лимфоцитоз, что позволит предположительно установить время дебюта заболевания. Применяя инструментальные методы исследования, оценивают размеры селезенки, выявляют неоднородность структуры паренхимы.

Предлагаемый алгоритм обследования больных с лимфатическими опухолями с преимущественной спленомегалией позволяет задействовать весь арсенал современных исследований лимфатических опухолей – от морфологического до молекулярно-цитогенетического. Основные диагностические этапы представлены на рис. 1.

Цитологическое исследование (рис. 2). При подозрении на ЛС необходимы детальное изучение лимфоцитов периферической крови и пунктата костного мозга, выявление лимфоидных клеток с признаками атипии. Цитологическая картина атипичных лимфоидных клеток дает возможность ориентироваться в начальных этапах обследования, исследование периферической крови – определить размер клеток, наличие широкой цитоплазмы, присутствие в ней гранул, наличие отростков, плазматизацию [14]. При наличии отростков цитоплазмы в целях дифференциальной диагностики с ВКЛ выполняют цитохимическое исследование для определения тартрат-устойчивой кислой фосфатазы [15].

Имунофенотипирование лимфоидных клеток – основной метод исследования лимфоцитов периферической крови и костного мозга, так как он позволяет определить кластеры дифференцировки как Т-клеточной, так и В-клеточной направленности. Варианты ЛС различаются иммунофенотипически по отсутствию или наличию экспрессии или коэкспрессии антигенов на поверхности кле-

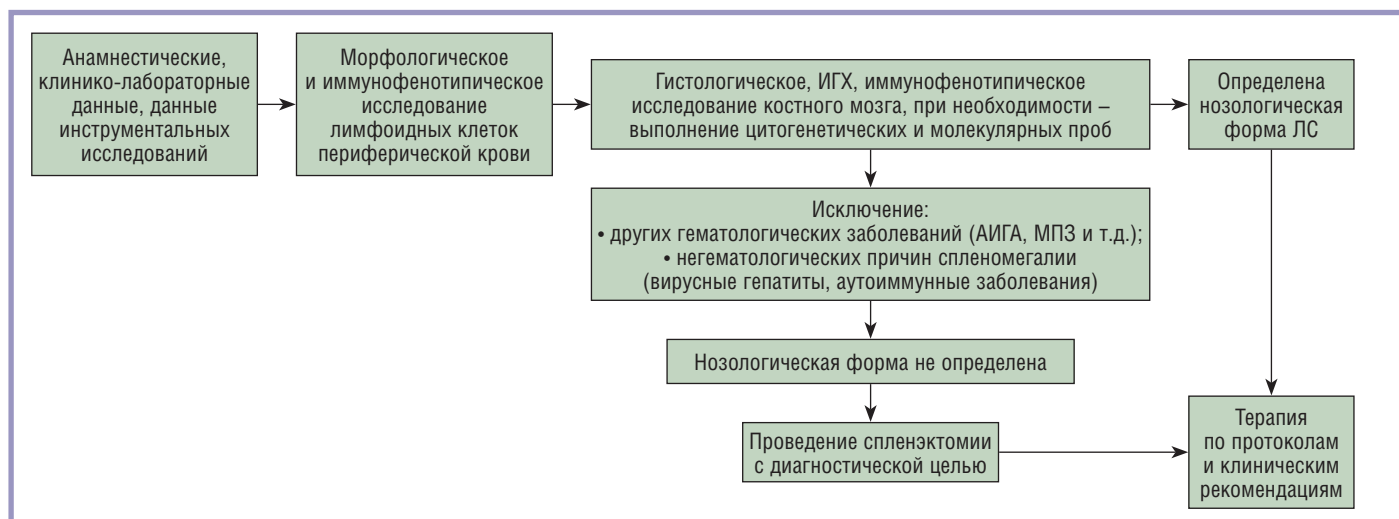


Рис. 1. Алгоритм обследования при подозрении на ЛС; АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия; МПЗ – миелопролиферативное заболевание; ИГХ – иммуногистохимическое

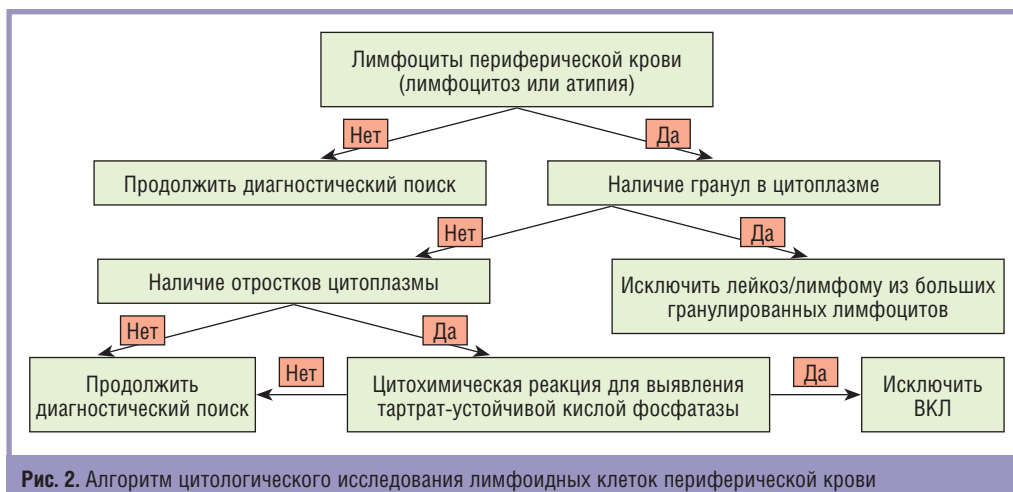


Рис. 2. Алгоритм цитологического исследования лимфоидных клеток периферической крови

ток и по степени экспрессии или коэкспрессии. В редких случаях, например при ЛС с диффузным поражением красной пульпы, только иммунофенотипирование лимфоидных клеток периферической крови и костного мозга не позволяет поставить диагноз из-за иммунологических маркеров, схожих с таковыми при ЛКМЗС, ВКЛ и вВКЛ. В таких случаях дифференциальную диагностику облегчает иммуноморфологическое исследование трепанобиоптата костного мозга [16].

Необходимо также исследование с расширенной панелью Т- и В-клеточной направленности. ЛКМЗС – диагноз исключения; в первую очередь требуется исключить другие зрелоклеточные лимфатические опухоли – В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ), ВКЛ, ЛКМЗ, ФЛ. В этом случае дифференциально-диагностическими маркерами могут считаться антигены CD5, CD10, CD23, CD43, bcl-2, CyclinD1. Так, при В-ХЛЛ встречается экспрессия CD5-, CD23-антигенов, при ФЛ – CD10, bcl-2, при ЛКМЗ – экспрессия CyclinD1 [15].

Гистологическое и ИГХ-исследования проводят при диагностике любых ЛПЗ. При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга оценивают характер его поражения: интерстициальный, интрасинусоидальный, очаговый или диффузный. Каждый из этих видов поражения костного мозга характерен для определенной нозологической формы ЛС, хотя некоторые ЛПЗ могут иметь разные варианты поражения костного мозга. ИГХ-исследование направлено на выявление экспрессии дифференциально-диагностических маркеров (CD5, CD10, bcl-2, CD11c, Annexin-1, CyclinD1), характерных для каждой нозологической формы при схожей гистологической картине.

Иная картина – при морфологическом исследовании селезенки (диагностические спленэктомии). ЛКМЗС характеризуется нодулярным ростом, однако он наблюдается также при ФЛ и ЛКМЗ. Проведение ИГХ-исследования обязательно в подобных случаях. Так, при ФЛ обнаруживаются фолликулоподобные образования, которые при гистохимическом исследовании, помимо пан-В-клеточных маркеров, экспрессируют также CD10⁺ и bcl-2. При гистологическом исследовании селезенки в случае ВКЛ обнаруживается диффузная инфильтрация красной пульпы опухолевыми клетками. Опухолевый инфильтрат образован лимфоидными клетками со светлой цитоплазмой, что придает инфильтрату «разреженный» вид. Белая пульпа селезенки подвергается

атрофии. Характерный морфологический признак этой лимфомы – большие экстравазаты, что придает ей вид «кровяных озер».

Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи позволяет определить соотношение белковых фракций в сыворотке крови, концентрации С-реактивного белка, иммуноглобулинов, а также моноклональную секрецию парапротеинов, патогномичных для ЛПЗ.

Цитогенетическое исследование. При ЛКМЗС часто выявляется делеция хромосомы 7 и трисомия хромосомы 3.

При нодальных аналогах ЛС, например при ЛКМЗ, обнаруживается характерная хромосомная транслокация – $t(11;14)(q13;q32)$, при ФЛ нередко определяется $t(14;18)(q32;q21)$, при ДВКЛ – $3q27$ [17, 18]. По выявленным хромосомным нарушениям определяют факторы благоприятного или неблагоприятного прогноза.

Молекулярное исследование. Исследование В-клеточной и Т-клеточной клональности позволяет уточнить клеточную направленность ЛПЗ [19], благодаря чему можно точнее подобрать диагностическую ИГХ-панель антител и при схожих морфологических признаках поставить правильный диагноз и выбрать терапию. Молекулярные методы исследования применяются не только с диагностической целью, но и для определения факторов прогноза заболевания [20].

Решить большинство диагностических проблем у пациентов с подозрением на ЛС можно при условии тесного сотрудничества гематологов, морфологов, генетиков, иммунологов и биологов. Лишь в этом случае осуществимы многие необходимые исследования, цель которых – определить нозологическую форму для правильного выбора программы лечения.

Литература

1. Neiman R., Orazi A. Disorders of the spleen. Second ed. / Philadelphia, London: Saunders, 1999; p. 25–47.
2. Kraus M. Splenichistology and histopathology: an update // Semin. Diagn. Pathol. – 2003; 20: 84–93.
3. Kraus M., Fleming M., Vonderheide R. The Spleen as a Diagnostic Specimen // Cancer. – 2001; 91 (11): 2001–9.
4. Джулакян У.Л., Гриншпун Л.Д. Селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны (лимфоцитомы селезенки) у пожилых пациентов: клиника, диагностика, лечение. В сб.: Гериатрическая гематология. Заболевания системы крови в старших возрастных группах. Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивнов / М., 2012; 237–44.
5. Силаев М.А., Карагюлян С.Р., Буланов А.Ю. и др. Спленэктомия при массивной и гигантской спленомегалии // Гематол. и трансфузиол. – 2011; 56 (1): 6–10.
6. Iannitto E., Tripodo C. How I diagnose and treat splenic lymphomas // Blood. – 2011; 117 (9): 2585–95.
7. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Кременецкая А.М. и др. Структура Т/НК-клеточных лимфатических опухолей в Гематологическом научном центре РАМН // Проблемы гематол. и переливания крови. – 2005; 4: 30–4.
8. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б. и др. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом // Тер. арх. – 2008; 80 (7): 33–7.

9. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Самойлова Р.С. и др. Клинические и иммуноморфологические варианты Т/НК-клеточных лимфолейкозов из больших гранулярных лимфоцитов // Гематол. и трансфузиол. – 2009; 54 (2): 14–8.

10. Моисеева Т.Н., Зыбунова Е.Е., Джулакян У.Л. и др. Сравнительное изучение безопасности и эффективности препаратов филграстимаграноген и нейпоген у больных лимфомой Ходжкина (результаты IIb фазы клинического исследования) // Гематол. и трансфузиол. – 2008; 53 (3): 20–3.

11. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Шаркунов Н.Н. и др. Пневмоцистная пневмония у больных лимфомой Ходжкина // Тер. арх. – 2014; 86 (11): 60–5.

12. Джулакян У.Л., Магомедова А.У., Кравченко С.К. и др. Селезеночная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, протекающая с аутоиммунной гемолитической анемией // Гематол. и трансфузиол. – 2012; 57 (S3): 106.

13. Джулакян У.Л. Вирусные гепатиты и лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки: подходы к терапии // Клин. онкогематол. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2012; 6 (1): 120–3.

14. Julhakyun U., Magomedova A., Kravchenko S. et al. Splenic marginal zone lymphoma: characteristics and treatment // Haematologica. – 2011; 96 (suppl. 2): 393–4.

15. Хвастунова А.Н., Аль-Ради Л.С., Капранов Н.М. и др. Использование клеточного биочипа в диагностике волосатоклеточного лейкоза // Онкогематология. – 2015; 1: 37–45.

16. Julhakyun H., Al-Radi L., Moiseeva T. et al. The experience of diagnostic and treating splenic diffuse red pulp lymphoma // Clin. Lymphoma, Myeloma and Leukemia – 2015; 15 (Suppl. 2): 69–70.

17. Обухова Т.Н., Лорие Ю.Ю., Никитин Е.А. и др. Цитогенетическая диагностика лимфатических опухолей // Гематол. и трансфузиол. – 2012; 57 (S3): 17–8.

18. Джулакян У.Л., Обухова Т.Н., Капланская И.Б. Лимфоцитомы селезенки с перестройкой локуса гена BCL-6/3q27 // Гематол. и трансфузиол. – 2009; 54 (3): 48–52.

19. Sidorova Yu., Chernova N., Ryzhikova N. et al. clonal rearrangements and malignant clones in peripheral T-cell lymphoma // Acta Naturae. – 2015; 7 (3): 26): 116–25.

20. Джулакян У.Л., Бидерман Б.В., Гемджян Э.Г. и др. Молекулярный анализ генов иммуноглобулина в опухолевых В-клетках при лимфоме селезенки из клеток маргинальной зоны // Тер. арх. – 2015; 87 (7): 58–63.

SPLENIC LYMPHOMAS: CLASSIFICATION AND PRINCIPLES OF DIAGNOSIS

U. Julhakyun, Candidate of Medical Sciences; **L. Al-Radi**, Candidate of Medical Sciences; **V. Dvirnyk**, Candidate of Medical Sciences; **T. Obukhova**, Candidate of Medical Sciences; **I. Galtseva**, Candidate of Medical Sciences; **S. Korzhova**; **A. Kovrigina**, Biol. Dr.; Professor **V. Savchenko**, Academician of the Russian Academy of Sciences
Hematology Research Center, Moscow

Owing to the wide use of radiodiagnostic techniques, clinicians increasingly frequently encounter isolated splenomegaly, one of the causes of which may be lymphoproliferative diseases (LPDs). The enlarged spleen in LPDs may be both primary and secondary to disseminated tumors at other sites. The term splenic lymphoma (SL) is discussed in detail; LPDs that may be considered as SL. The application of an examination algorithm is one of the important components of the diagnosis of SL. A diagnostic algorithm is given with an indication of current studies.

Key words: oncology, splenic lymphoma, splenic marginal one B-cell lymphoma, hairy cell leukemia.