

О.И. Алексеенко, Л.С. Болгова, Т.Н. Туганова, М.Г. Махортова

Цитоморфологические особенности первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомы

Национальный институт рака, Киев

Получено 03.09.2018

Принято в печать 21.09.2018

Первичная медиастиальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) — это особый тип диффузных В-крупноклеточных лимфом, возникающий в средостении, с присущими ему клиническими, иммунофенотипическими и генетическими признаками. Цитологическое исследование является первым этапом в морфологической верификации заболеваний средостения. Сопоставление результатов гистологических и цитологических исследований, дополненных современными методиками, позволяет проанализировать данные и получить всестороннюю характеристику диагностических материалов. *Цель исследования* — определить цитоморфологические особенности клеток ПМВККЛ. *Объект и методы.* Изучены цитологические препараты трансторакальных пунктатов ПМВККЛ у 6 больных. Цитологические препараты окрашены по методу Паппенгейма. *Результаты.* Данные сопоставлены с гистологическими и иммуногистохимическими результатами исследований. В отличие от других лимфом, которые характеризуются большим количеством лимфоидных клеток, в исследованных нами цитологических препаратах они определялись в небольшом количестве. Встречались крупные светлые элементы с отростчатой цитоплазмой, крупными полиморфными ядрами с мелкозернистой структурой хроматина и увеличенными ядрышками, подобные эпителиальным. Располагались клетки на фоне некротических, преимущественно базофильных, масс. *Выводы.* Выявленные цитоморфологические особенности требуют всестороннего исследования с помощью классических и современных методов для выработки алгоритма оптимальной морфологической диагностики опухолей передневерхнего средостения.

Ключевые слова: первичная медиастиальная В-крупноклеточная лимфома; особенности цитологических признаков.

ВВЕДЕНИЕ

Первичная медиастиальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) — это особый тип диффузных В-крупноклеточных лимфом (ДВККЛ), возникающий в средостении, с присущими ему клиническими, иммунофенотипическими и генетическими признаками (ВОЗ, 2017) [1–9].

Гистогенетически ПМВККЛ развивается из астероидного варианта тимических медуллярных В-клеток (В-клеток стромы медуллярной части тимуса) и представляет собой клон В-клеток, происходящих из герминативного центра с мутацией специфического антигена. При этом генетически определяется набор хромосомных повреждений (2p, 6p, 7q, 9p, 12, X), частично сходных с таковыми (9p, Xq) при лимфоме Ходжкина (ЛХ) [8].

Частота выявления ПМВККЛ составляет около 2–3% всех неходжкинских лимфом (НХЛ), развивающихся в средостении. Этот вид лимфом возникает преимущественно у женщин молодого возраста (30–40 лет), в то время как другие типы ДВККЛ отмечаются у мужчин на 7-й декаде жизни [8].

ПМВККЛ развивается в передневерхнем средостении, часто без сопутствующей периферической лимфаденопатии, спленомегалии и поражения костного мозга. Опухоль обычно больших размеров и характеризуется местным инвазивным ростом, инфильтрируя легкое, плевру, грудную стенку и перикард.

Упомянутые особенности ПМВККЛ отличают ее от системной ДВККЛ, при которой первичная неопластическая трансформация обнаруживается чаще в экстраторакальных (периферических) лимфатических узлах, поражает костный мозг, а опухолевые изменения в средостении могут быть вторичными.

Клинические признаки ПМВККЛ являются неспецифическими и подобны другим опухолям средостения, таким как тимома или тератома, для которых характерны сава-синдром, легочная обструкция, плеврит и/или перикардит.

Макроскопически при ПМВККЛ наблюдается солидная опухоль с наличием псевдокист, а также полей некроза, что бы-

вает и при тимомах, и тератомах средостения. Исследователи отмечают, что почти все опухоли переднего средостения развиваются из вилочковой железы. Характерной особенностью ПМВККЛ, как и ЛХ, является наличие фиброза. В связи с этим как синоним ПМВККЛ используется термин «медиастиальная крупноклеточная лимфома В-типа со склерозом» [8].

При морфологическом исследовании отмечается диффузный рост неопластических клеток, который выявляется в центре опухоли, в то же время по периферии опухолевой массы определяются реактивные лимфоциты, макрофаги и лейкоциты. Выявляемые опухолевые клетки преимущественно крупных размеров (увеличены до 5 раз по сравнению со зрелыми лимфоцитами), с широкой светлой цитоплазмой, наличие которой обуславливает другой синоним этой опухоли — «первичная медиастиальная светлоклеточная лимфома из В-клеток» [8].

Ядра клеток ПМВККЛ округлые или овальные с неровным ядерным контуром и мелкозернистой неравномерной структурой хроматина, крупными ядрышками. Также определяются многоядерные формы, напоминающие клетки Березовского — Рида — Штернберга. Подобные морфологические признаки ПМВККЛ необходимо дифференцировать с тимомами, семиномой и ЛХ [2–5, 7–9].

Опухолевые клетки при ПМВККЛ характеризуются уникальным профилем экспрессии генов, отличающимся от такового при ДВККЛ, но имеющим сходство с молекулярным портретом клеток Березовского — Рида — Штернберга при ЛХ. Это подтверждает гипотезу о возможном существовании единой клетки-предшественницы тимического происхождения при ПМВККЛ и ЛХ [2].

При иммунофенотипическом исследовании клетки ПМВККЛ экспрессируют В-клеточные специфические маркеры, такие как CD19, CD20, CD22 и CD79a, при этом Т-клеточные антигены отсутствуют. Также опухолевые клетки всегда негативны на CD15 и CD21, а белок VCL6 может определяться в 50–60% случаев. При ПМВККЛ часто выявляют В-клеточный специфический белок PAX5, анти-

ген плазматических клеток CD38, а также PC-1 и MUM1. В большинстве наблюдений ПМВККЛ иммуноглобулины в клетках не определяются. В отличие от ДВККЛ, в клетках ПМВККЛ присутствует антиген CD23, который является типичным маркером для большинства В-лимфоцитов мозгового слоя тимуса. В то же время при ПМВККЛ отмечается низкая экспрессия CD30 по сравнению с ЛХ и анапластической ДВККЛ [2, 4–9].

В связи с подобными цитологическими признаками ПМВККЛ с другими новообразованиями средостения (ЛХ, тимомы, герминогенными опухолями и ДВККЛ) необходимо провести ее специальное исследование для выявления характерных цитологических особенностей.

Цель исследования — определить цитоморфологические особенности клеток ПМВККЛ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены цитологические препараты трансторакальных пунктатов ПМВККЛ у 6 больных. У 4 пациентов была опухоль переднего средостения без периферической лимфаденопатии, в двух случаях клинически подозревался центральный рак легкого, в одном из них — с развитием плеврита.

Возраст больных отмечался от 29 до 43 лет при среднем показателе $33,0 \pm 1,98$ года. Среди пациентов было 5 женщин (83,3%).

Материал во всех наблюдениях верифицирован гистологическим методом. Морфологический вариант лимфомы установлен согласно Международной гистологической классификации [8] с проведением иммуногистохимических исследований. Цитоморфологические признаки изучали по окрашенным методом Паппенгейма препаратам с помощью микроскопа OLYMPUS BX41, CX21 при увеличении 200, 400, 1000.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При цитологическом исследовании ПМВККЛ в большинстве случаев у 4 больных (66,7%) в препаратах выявили два клеточных компонента, состоящих из лимфоцитов и эпителиоподобных клеток. Лимфоидные элементы были представлены преимущественно зрелыми лимфоцитами без признаков злокачественной трансформации. Кроме того, наблюдались неопластические крупные клетки, весьма сходные с эпителиальными — имели широкую светлобазофильную отростчатую цитоплазму, большие полиморфные ядра с мелкодисперсной неравномерной структурой хроматина и крупными ядрышками (рис. 1, 2). В отдельных случаях отмечались расщепленные и многодольчатые (в виде «цветка») ядра и многоядерные клетки, изредка напоминавшие клетки типа Березовского — Рида — Штернберга (рис. 3, 4). У половины больных в опухолевых клетках определялись выраженные дистрофические изменения — лизис цитоплазмы и ядра. В одном наблюдении зрелые лимфоциты отсутствовали. Во всех препаратах обнаруженные атипические клетки располагались среди некротических базофильных или оксифильных масс, что характерно для распада эпителиальных тканей.

Выявленные цитоморфологические данные ПМВККЛ необходимо было дифференцировать с лимфоэпителиальной (тип В 2) и эпителиальной (тип В 3) тимомы в связи с тем, что полиморфные клетки имели все признаки эпителиальных. Они были крупными, имели отростчатую светлую цитоплазму, которая не характерна для лимфоидных клеток любой степени анаплазии. Ядра их были светлыми, полиморфными и содержали гиперплазированные неправильной формы ядрышки. В то же время известно, что во всех лимфоидных клетках цитоплазма имеет округлую форму, окрашена интенсивно базофильно. Даже в случаях выраженных дистрофических изменений (лизиса цитоплазмы) перинуклеарная ее часть остается базофильной. Ядра лимфоидных клеток, как правило, округлые, за исключением

многоядерных клеток, подобных клеткам Березовского — Рида — Штернберга.

Выявленная при ПМВККЛ в цитограммах примесь реактивных лимфоцитов, полученных при пункции периферических участков опухоли, затрудняла адекватную оценку препаратов, так как лимфоидные элементы могут являться одним из компонентов НХЛ, тимомы, а также ЛХ.

К тому же пункционный диагностический материал из увеличенных лимфатических узлов, полученный тонкой иглой, независимо от характера патологического процесса (лимфаденита или различного гистологического типа лимфом), содержит большое количество лимфоидных элементов с различной степенью выраженности пролиферации и атипии. Исключение составляет ЛХ с нодулярным склерозом, когда в препарат попадают отдельные соединительнотканые клетки и/или единичные клетки Ходжкина или Березовского — Рида — Штернберга. Полученные цитологические данные при ПМВККЛ для дальнейшей идентификации злокачественных клеток необходимо дополнять иммуноцитохимическими и молекулярно-биологическими исследованиями.

При иммуногистохимическом исследовании ПМВККЛ у всех больных определялась экспрессия В-клеточного маркера CD20 и В-клеточного специфического белка PAX5, а также MUM1 и BCL2. В то же время Т-клеточные (CD3 и CD5) и эпителиальные (СК AE1/AE3) антигены были отрицательными. Отмечено, что CD30 в одном случае был слабоположитель-

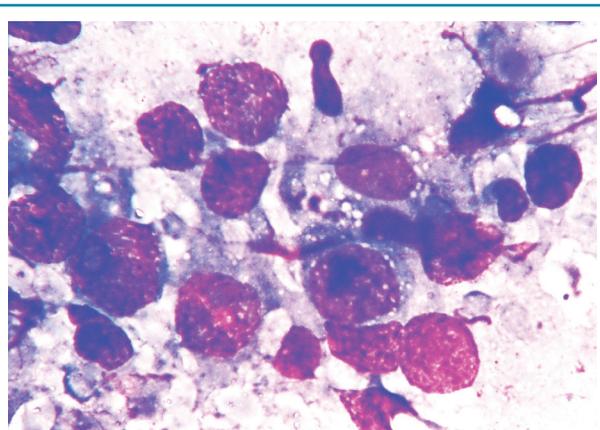


Рис. 1. ПМВККЛ. Опухолевые полиморфные клетки с гиперплазированными ядрышками на фоне оксифильной субстанции. Окраска по Паппенгейму. Ув. 1000

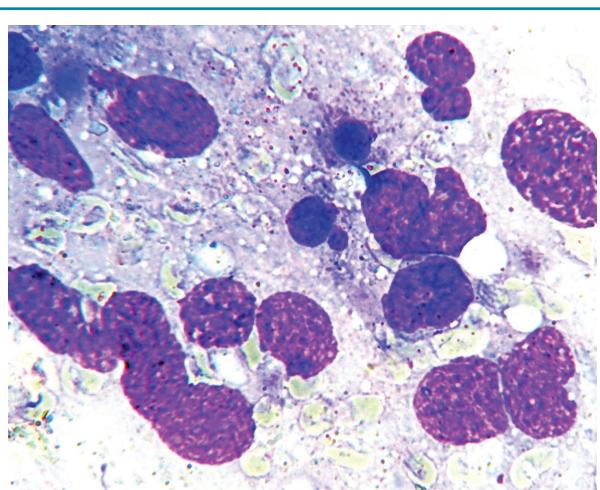


Рис. 2. ПМВККЛ. Полиморфные ядра с зернистой структурой хроматина и крупными ядрышками. Окраска по Паппенгейму. Ув. 1000

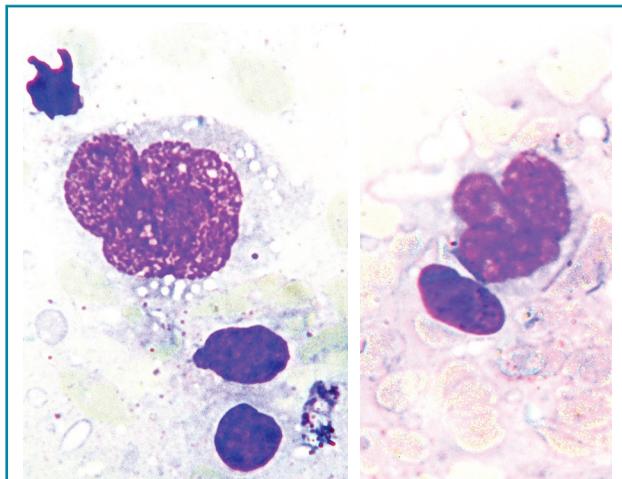


Рис. 3. ПМВККЛ. Полиморфные многоядерные клетки с неравномерной структурой хроматина. Окраска по Паппенгейму. Ув. 1000

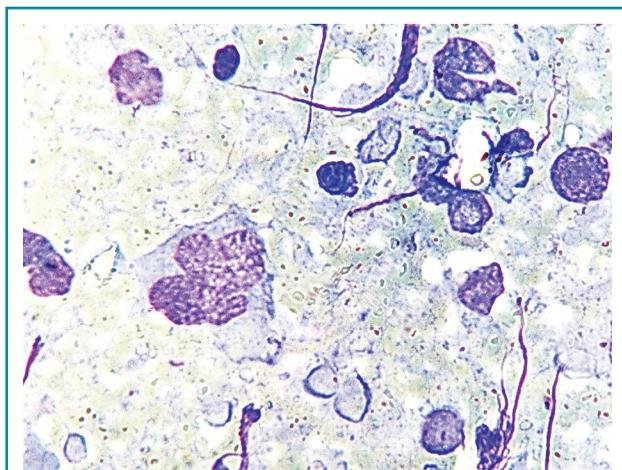


Рис. 4. ПМВККЛ. Отдельные одно- и многоядерные полиморфные клетки с выраженными признаками дистрофии. Окраска по Паппенгейму. Ув. 1000

ным, в других — негативным. Экспрессия Ki-67 выявлялась в пределах 65–75%. Проведенные гистологические и иммуногистохимические исследования позволили патоморфологам установить диагноз ПМВККЛ.

Таким образом, цитологическое исследование ПМВККЛ является сложной диагностической задачей в связи с обнаружением в цитограммах эпителиоподобных опухолевых клеток с широкой светлой базофильной лизирующейся цитоплазмой, крупными светлыми полиморфными ядрами с гиперплазмированными ядрышками, которые располагались на фоне некротических масс, что не характерно для НХЛ. Кроме того, диагностические трудности были обусловлены присутствием реактивных лимфоцитов и клеток соединительной ткани.

Выводы

В заключение следует подчеркнуть, что цитологические препараты определенной гистологами ПМВККЛ значительно отличаются от других гистологических типов НХЛ малым количеством лимфоидных клеток и наличием полиморфных крупных эпителиоподобных клеток. Это вызывает, с одной стороны, сложности верификации ПМВККЛ, а с другой — несогласованность с общим критерием цитологической диагностики НХЛ, которая, как правило, характеризуется наличием в цитограммах большого количества лимфоидных клеток

с признаками неоплазии. Такие разногласия требуют всестороннего исследования и сопоставления всех цитологических, иммуноцитохимических, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических данных для выработки алгоритма оптимальной морфологической диагностики опухолей передневерхнего средостения, так как от точности установленного диагноза зависит принципиально различное лечение больных молодого возраста.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемова А.С., Семиглазова Т.Ю., Франк Г.А. (2015) В-клеточные лимфомы средостения из крупных клеток. Вопросы онкологии, 61(2): 280–287.
2. Кичигина М.Ю. (2012) Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома и лимфома Ходжкина: клиника и дифференциальный диагноз: Дис... канд. мед. наук : 14.01.12. Москва, 99 с.
3. Крячок И.А., Степанишина Я.А., Мартынич А.В. и др. (2017) Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (обзор литературы). Евразийский онкологический журнал, 5(2): 222–230.
4. Тумян Г.С., Заводнова И.З., Кичигина М.Ю., Медведовская Е.Г. (2017) Первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома. Клиническая онкогематология, 10(1): 13–24.
5. Aggarwal R., Rao S., Dhawan S. et al. (2017) Primary mediastinal lymphomas, their morphological features and comparative evaluation. Lung India, 34(1): 19–24.
6. Bledsoe J.R., Redd R.A., Hasserjian R.P. et al. (2016) The immunophenotypic spectrum of primary mediastinal large B-cell lymphoma reveals prognostic biomarkers associated with outcome. Am. J. Hematol., 91(10): 436–441.
7. Martelli M., Ferreri A., Di Rocco A. et al. (2017) Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 113: 318–327.
8. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (2017) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC. 585 p.
9. Yamamoto W., Nakamura N., Tomita N. et al. (2013) Clinicopathological analysis of mediastinal large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma of the mediastinum. Leuk. Lymphoma, 54(5): 967–972.

Цитоморфологічні особливості первинної медіастинальної В-великоклітинної лімфому

О.І. Алексеевко, Л.С. Болгова, Т.М. Туганова, М.Г. Махортова
Національний інститут раку, Київ

Резюме. Первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома (ПМВВКЛ) — це особливий тип дифузних В-великоклітинних лімфом, який виникає в середостінні, з притаманними йому клінічними, імунофенотипічними і генетичними ознаками. Цитологічне дослідження є першим етапом в морфологічній верифікації захворювань середостіння. Зіставлення результатів гістологічних і цитологічних досліджень, доповнених сучасними методиками, дозволяє проаналізувати дані й отримати всебічну характеристику діагностичних матеріалів. **Мета** дослідження — визначити цитоморфологічні особливості клітин ПМВВКЛ. **Об'єкт і методи.** Вивчено цитологічні препарати трансторакальних пунктів ПМВВКЛ у 6 пацієнтів. Цитологічні препарати забарвлено за методом Паппенгейма. **Результати.** Дані зіставлено з гістологічними й імуногістохімічними результатами досліджень. На відміну від інших лімфом, які характеризуються великою кількістю лімфоїдних клітин, у досліджених нами цитологічних препаратах вони визначалися в невеликій кількості. Траплялися великі світлі елементи з відростковою цитоплазмою, великими поліморфними ядрами з дрібнозернистою структурою хроматину і збільшеними ядрцями, подібні до епітеліальних. Розташовувалися клітини на фоні некротичних, переважно базофільних, мас. **Висновки.** Виявлені цитоморфологічні особливості потребують всебічного дослідження за допомогою класичних і сучасних методів для розробки алгоритму оптимальної морфологічної діагностики пухлин передньо-верхнього середостіння.

Ключові слова: первинна медіастинальна В-великоклітинна лімфома; особливості цитоморфологічних ознак.

Cytomorphologic features of primary mediastinal B-large-cell lymphoma

O.I. Alekseenko, L.S. Bolgova, T.N. Tuganova, M.G. Makhortova
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Primary mediastinal B-large-cell lymphoma (PMBLCL) is a special type of diffuse B-large cell lymphomas that occurs in the mediastinum, with its inherent clinical, immunophenotypic

and genetic characteristics. Cytological research is the first stage in the morphological verification of diseases of the mediastinum. Comparison of the results of histological and cytological studies, supplemented by modern methods, allows analyzing the data and obtaining a comprehensive description of diagnostic materials. **The aim** of the study was to determine the cytomorphological features of PMBLCL cells. **Object and methods.** Cytological preparations of transthoracic punctuations of PMBLCL were studied in 6 patients. Cytological preparations are stained by the method of Pappenheim. **Results.** The data are compared with the histological and immunohistochemical results of the studies. Unlike other lymphomas, which are characterized by a large number of lymphoid cells, they were detected in small amounts in the cytological preparations studied by us. There were large light elements with a outgrowth cytoplasm, large polymorphic nuclei with a fine-grained chromatin structure, and enlarged nucleoli similar to epithelial ones. The cells were arranged on a background of necrotic, mainly basophilic masses. **Conclusions.** The revealed cytomorphologi-

cal features require a comprehensive study with classical and modern research methods to develop an algorithm for optimal morphological diagnosis of tumors of the anterior-superior mediastinum.

Key words: primary mediastinal B-large-cell lymphoma; features of cytological signs.

Адрес:

*Алексеенко Оксана Ивановна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 257-51-59
E-mail: oks3010@ukr.net*

Correspondence:

*Alekseenko Oksana
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
Tel.: (044) 257-51-59
E-mail: oks3010@ukr.net*