

А. М. Ковригина

**Алгоритмы
дифференциальной
диагностики лимфом**

Руководитель референс-центра А. М. Ковригина
тел. +7 (495) 612-6212
kovrigina.alla@gmail.com

Координационный центр ФГБУ ГНЦ МЗ РФ

Введение

Лимфомы характеризуются многообразием нозологических форм и их клинических проявлений, нередко — сходством морфологического субстрата и трудностями дифференциальной диагностики с неопухолевыми процессами.

Диагностика лимфом основывается на трех основных методах исследования: **морфологическом, иммуногистохимическом, молекулярно-генетическом.**

В повседневной патологоанатомической практике **молекулярно-генетические** исследования включают в себя полимеразную цепную реакцию (ПЦР) на свежем или парафиновом материале для выявления клональности реаранжировки генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулина (*IgH*, *IgL*), генов γ -, β -цепей Т-клеточного рецептора (*TCR*), а также флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) для выявления транслокаций, характерных для лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы, возникшей в результате опухолевой трансформации фолликулярной лимфомы. Совершенствование иммуногистохимического метода исследования позволило отказаться от необходимости использовать для ряда лимфом молекулярно-генетический метод. Так, иммуногистохимическое определение на парафиновом материале экспрессии белка ALK — продукта химерного гена с участием гена *ALK* — позволяет верифицировать диагноз анапластической крупноклеточной ALK-позитивной лимфомы. Благодаря внедрению в практику моноклонального кроличьего антитела *cyt1n D1* (клон SP-4) иммуногистохимические результаты стали стабильными и достаточными для верификации диагноза лимфомы из клеток мантии. Корреляция с результатами FISH на наличие $t(11;14)(q13;q32)$ достигает 100%, чувствительность обоих методов составляет 95%.

Морфологическая картина и иммуногистохимическая верификация в настоящее время являются основой патологоанатомического диагноза лимфопролиферативных заболеваний. В свою очередь, морфологический диагноз в гемопатологии является базовым, на его основе формируется иммуногистохимическая дифференциальная панель антител с использованием определенных алгоритмов. Применение расширенной панели антител должно быть обосновано с диагностической точки зрения и используется нечасто.

Имуногистохимическая диагностика лимфом основана на постулате о существовании так называемого неопухолевого аналога, установленного для большинства В- и Т-клеточных лимфом и лимфомы Ходжкина (ЛХ). Это ключевой принцип для проведения дифференциальной диагностики лимфом. Лимфомы могут возникнуть из В- или Т-лимфоидной клетки на любом этапе коммитации/дифференцировки, что и определяет их иммунофенотипическую характеристику. Иммунофенотип лимфомы отражает тот этап генетического и соответствующего ему иммунофенотипического «созревания», на котором в силу молекулярно-генетиче-

ских событий произошли «блок» дифференцировки лимфоидной клетки, активация пролиферативного потенциала и формирование опухолевого клона. Вышесказанное обосновывает необходимость краткого изложения В- и Т-клеточного лимфопоэза с использованием «базовых» для иммуногистохимической диагностики маркеров в целях последующего изложения сравнительной иммуногистоархитектоники при различных вариантах лимфом. Наиболее детально изучены этапы так называемого линейного В-клеточного онтогенеза. Около 85% неходжкинских лимфом и лимфома Ходжкина, составляющая до 30% всех лимфом, имеют В-клеточное происхождение.

В-клеточный лимфопоэз

В-клеточная дифференцировка начинается в костном мозге (центральной органе иммунной системы) из стволовой кроветворной клетки.

Костномозговые ранние В-клетки получили название В-клеток-предшественниц или **про-В-клеток**. Про-В-клетки экспрессируют пан-В-клеточные антигены CD19, CD79a, PAX 5 (BSAP — В-клеточный специфический белок), а также антигены, характеризующие с различной степенью специфичности костномозговой этап В-клеточной дифференцировки: CD34, CD10, TdT. На этом уровне начинается реаранжировка генов локуса тяжелых цепей иммуноглобулинов. TdT (терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза) играет важную роль, так как вставляет N-сегменты между V-, D- и J-сегментами в процессе соматической реаранжировки. После завершения процесса рекомбинации ген *TdT* выключается. Таким образом, все периферические (зрелые) В-клетки TdT-негативны.

На стадии **про-В-клетки** регистрируется сопряженная экспрессия пан-В-клеточных антигенов CD79a и PAX 5. Экспрессия CD19 появляется на В-клетках костного мозга раньше и присутствует на всех стадиях В-клеточной, в том числе плазмоцитарной дифференцировки. Данный маркер широко применяется при проточной цитофлуориметрии и менее надежен при иммуногистохимическом исследовании. Экспрессия CD22 отмечается на поздних стадиях костномозговой В-клеточной дифференцировки, поэтому в диагностике В-клеточной лимфобластной лимфомы / В-лимфобластного острого лейкоза CD22 имеет ограниченное применение. На этом же этапе появляется экспрессия CD38, однако следует уточнить, что помимо костномозговой стадии дифференцировки CD38 присутствует также на этапе фолликулярной и плазмоцитарной дифференцировки В-клетки.

Ген *PAX 5* локализуется на хромосоме 9q13 и кодирует ядерный ДНК-связывающий белок в В-клетках, получивший название В-клеточный специфический активационный белок — BSAP. Экспрессия гена *PAX 5* детерминирует В-клеточную линейную дифференцировку на уровне костномозговой клетки-предшественницы и сопровождает В-клетку на всех этапах коммитации и дифференцировки. PAX 5 обнаруживается

практически во всех В-клеточных лимфомах, начиная с В-лимфобластной лимфомы, и экспрессируется в опухолевых клетках при утрате В-клеточных рецепторов, например при лимфоме Ходжкина (слабая ядерная экспрессия). PAX 5 — наиболее рациональный маркер при диагностике В-лимфобластной лимфомы, так как пан-В-клеточный антиген CD79a может быть экспрессирован при остром миелоидном лейкозе, Т-лимфобластной лимфоме, а CD20 нередко экспрессируется не только при периферических (зрелых) В-клеточных лимфомах, но и при В-лимфобластной лимфоме (из предшественников) в виде гетерогенной мембранной реакции различной интенсивности в том или ином количестве опухолевых клеток.

Следующая стадия — **пре-В-клетка**. На этой стадии присутствует экспрессия CD10 и TdT (регистрируемая иммуногистохимически) в отсутствие экспрессии CD34, появляется слабая мембранная экспрессия CD20 и сопряженная с ней поверхностная экспрессия CD45. Последующая реаранжировка генов *IgL* приводит к поверхностной экспрессии молекулы IgM, которая служит рецептором для антигена. Эта третья стадия В-клеточной дифференцировки обозначается как **незрелая В-клетка**.

Дальнейшая дифференцировка незрелой В-клетки в **зрелую наивную В-клетку** ассоциирована с коэкспрессией IgD и IgM и отсутствием экспрессии CD38 и CD27. Зрелая наивная В-клетка мигрирует с током крови в периферические лимфоидные органы (лимфатические узлы, селезенку) и на основе фолликулярных дендритических клеток (ФДК) формирует первичные фолликулы. Затем субпопуляция антиген-неиндуцированных зрелых наивных В-клеток оттесняется к периферии первичного фолликула, образуя зону мантии, клетки которой экспрессируют CD23 и CD5 (слабая мембранная реакция с CD5 в части клеток мантии при иммуногистохимическом исследовании). Так происходит формирование вторичного фолликула. Другая субпопуляция зрелых наивных В-клеток при наличии контакта с антигеном связывается с ним в Т-зоне лимфоидной ткани, трансформируется в пролиферирующий экстрафолликулярный В-бласт, который дифференцируется в короткоживущие IgM⁺-плазматические клетки и антиген-индуцированные «первичные В-клетки». Часть экстрафолликулярных В-клеток являются так называемыми прогерминальными клетками, то есть занимают промежуточное положение между наивной В-клеткой и герминальной клеткой, экспрессируют AID (AID — активационно-индуцированная цитидиндезаминаза). Выделенная новая популяция прегерминальных В-клеток, возможно, является неопухолевым аналогом лимфомы из клеток мантии прегерминального происхождения (рис. 1) [1].

«Первичные В-клетки» инициируют в зародышевом центре фолликула реакцию, в процессе которой они трансформируются в быстропролиферирующие центробласты. В процессе пролиферации и дифференцировки центробластов в centroциты происходят соматические мутации генов *IgH*. Для реализации соматических гипермутаций и, в дальнейшем, переключения классов иммуноглобулинов триггерным механизмом необходим фермент AID [2]; экспрессия AID считается маркером прохож-

дения В-клеткой этапа фолликулярной дифференцировки. Наиболее значимыми для диагностических целей маркерами фолликулярной (герминальной) дифференцировки являются **CD10** и **транскрипционный фактор BCL6**, которыми В-клетки фолликулов отличаются от зрелой наивной В-клетки. Таким образом, CD10 экспрессируется клетками-предшественницами на стадиях про-В- и пре-В-клеток, не выявляется на стадиях незрелой В-клетки и зрелой наивной В-клетки и вновь экспрессируется В-клетками на этапе фолликулярной (герминальной) дифференцировки.

BCL6 — антиапоптотический белок, являющийся ключевым регулятором формирования и функционирования зародышевого центра. BCL6 ингибирует дифференцировку В-клеток зародышевого центра фолликула в плазматические клетки путем связывания с трансдучерами и активаторами, предотвращающими экспрессию главного регулятора плазматической дифференцировки *Blimp1*, подавляет экспрессию *P53*. С одной стороны, BCL6, с другой — *MUM.1* и *Blimp1* имеют реципрокные взаимоотношения: созревание В-клетки на поздних стадиях фолликулярной дифференцировки регулируется *MUM.1* и *Blimp1* после «выключения» BCL6. Инактивация BCL6 необходима для дальнейшей дифференцировки В-клеток. Необходимо подчеркнуть, что плазмочитарная дифференцировка В-клетки ассоциирована также с подавлением функции PAX 5 и активацией XBP1.

Кроме вышеуказанных PAX 5 и BCL6 к В-клеточным линейно-рестриктированным транскрипционным факторам, регулирующим функции генов, относятся Oct.1, Oct.2 (октамер-ATGCAAAT-связывающие транскрипционные факторы 1 и 2) и BoV.1 (В-клеточный Oct-связывающий белок 1). PAX 5 регулирует функцию Oct.1 и Oct.2. В свою очередь, активация Oct.1 и Oct.2 происходит путем связывания с BoV.1.

При дальнейшей дифференцировке В-клетки приобретают способность к переключению изотипов (классов) тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgM/D → IgG → IgA, IgE), покидают зародышевый центр и превращаются в долгоживущие плазматические В-клетки памяти. Плазматическая дифференцировка начинается в светлой зоне зародышевого центра, ассоциирована с миграцией В-клетки за пределы фолликула и идентифицируется с помощью иммуногистохимического окрашивания с использованием антител к CD38, VS38c, CD138 (syndecan-1), MUM.1/IRF4 (множественная миелома 1 /интерферон-регуляторный фактор 4). MUM.1 экспрессируется на поздних этапах фолликулярной и постфолликулярной (плазмочитарной) дифференцировки В-клеток; позитивны в основном плазматические клетки, единичные В-клетки фолликулов, а также небольшая часть Т-клеток. На этом этапе, как правило, снижается экспрессия пан-В-клеточных антигенов CD19, CD20, PAX 5, а также sIg, что сопровождается возрастанием экспрессии cIg.

В-клетки памяти обладают признаками соматической мутации вариабельной области иммуноглобулина, интенсивно экспрессируют IgM, CD27-позитивны, часть из них IgG-позитивны (однако в этих клетках экспрессия IgG с помощью иммуногистохимического исследо-

вания на парафиновых срезах не выявляется) и все утрачивают экспрессию IgD. В-клетки памяти остаются в маргинальной зоне фолликула (хоминг-эффект, характерный для MALT-ткани: Mucosal Associated Lymphoid Tissue). В гистологических препаратах в условиях нормы маргинальная зона хорошо визуализируется лишь в фолликулах белой пульпы селезенки и в пейеровых бляшках терминального отдела подвздошной кишки.

Нормальные (неопухолевые) клеточные аналоги периферических В-клеточных лимфом принадлежат к одной из указанных выше трех форм В-клеток (наивная В-клетка, В-клетка фолликула, постфолликулярная В-клетка), и неходжкинские лимфомы, в соответствии со своими биологическими характеристиками, имеют различную морфологию, клиническое течение и прогноз (рис. 1).



Рисунок 1. Происхождение периферических (зрелых) В-клеточных лимфом с учетом их постулируемого неопухолевого аналога. В-ХЛЛ — В-клеточный хронический лимфолейкоз; GCB — молекулярный профиль и иммунофенотип В-клеток герминального центра.

Т-клеточный лимфопозз

Изучение Т-клеточного лимфопозза в настоящее время продолжается и относится к одной из интенсивно развивающихся областей современной иммунологии. Появляющиеся новые данные проясняют отдельные звенья сложной цепи Т-клеточного лимфопозза. Ниже изложено современное представление о Т-клеточной дифференцировке и дана соответствующая иммуногистохимическая характеристика основных Т-клеточных и ЕК-клеточной популяций (ЕК-клетки — естественные киллеры), с учетом концепции хемокиновой регуляции, наличия пула центральных и эффекторных Т-клеток памяти.

Антигеннезависимый этап Т-клеточной дифференцировки протекает в костном мозге и тимусе. В костном мозге экспрессия CD7 означает коммитацию по линии Т-клеточной дифференцировки, немного позднее присоединяется экспрессия пан-Т-клеточных антигенов CD2, CD3ε и CD5, причем из вышеперечисленных антигенов Т-линейно-ограниченным является только CD3. Незрелые клетки-предшественницы Т-клеток с током крови поступают в тимус, где начинается формирование Т-клеточного рецептора (*TCR*), сначала генов γ - и δ -цепей, затем β - и в заключение α -цепи с помощью процесса соматической реаранжировки *VJ*C (α/γ) или *VDJ*C (β/δ). В тимусе также начинается дифференцировка и созревание тимических Т-клеток с прохождением стадий субкортикальных (TdT^+ , $CD1a^-$, $CD4^-$, $CD8^-$), кортикальных (TdT^+ , $CD1a^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) и медуллярных тимоцитов (TdT^- , $CD1a^-$) и формированием полноценного Т-клеточного репертуара (*TCR* α/β) с иммунофенотипом медуллярных Т-клеток ($CD4^+$, $CD8^-$ или $CD4^-$, $CD8^+$). До 1% Т-клеток с *TCR* α/β имеют иммунофенотип $CD4^-$, $CD8^-$. Таким образом, для иммуногистохимической верификации тимических Т-лимфобластных лимфом в диагностической панели необходимо использовать достаточно широкий набор антител (*CD2*, *CD3ε*, *CD4*, *CD5*, *CD8*, *CD10*, *TdT*) с обязательным включением антитела к *CD1a*.

Клетки с *TCR* γ/δ (около 5% Т-клеток) являются HLA-независимыми (то есть для распознавания антигена Т-клеточным рецептором не требуется контакт на поверхности клетки с молекулами МНС — Major Histocompatibility Complex — главного комплекса гистосовместимости), поступают из костного мозга, скорее, минуя тимус, в различные органы. Т-клетки с *TCR* γ/δ имеют тропность распределения и находятся главным образом в красной пульпе селезенки, эпителии тонкой кишки, коже. Распределение этих клеток в условиях нормы коррелирует с локализацией γ/δ -Т-клеточных лимфом. Т-клетки с *TCR* γ/δ являются либо *CD8*-позитивными, либо *CD4*-, *CD5*- и *CD8*-негативными Т-клетками, а также экспрессируют *CD2*, *CD3ε*, *CD7*. Подобно ЕК-клеткам, они являются «врожденными» цитотоксическими эффекторными клетками, экспрессируют *TIA-I*, *Perforin*, *Granzyme B* и не требуют сенсибилизации антигеном для активирования.

Клетки — естественные киллеры, так же как и γ/δ -Т-клетки, являются пулом врожденного (innate) иммунитета, HLA-независимыми; презентация антигена осуществляется с помощью ЕК-рецепторов или Toll-подобных рецепторов. Эти клетки не имеют реаранжировки генов *TCR*, не экспрессируют мембранный *TCR*. Отличительной чертой ЕК-клеток является постоянная экспрессия антигена *CD16*, который Т-клетками экспрессируется значительно реже. Клетки — естественные киллеры могут экспрессировать ряд Т-клеточных антигенов, цитотоксические молекулы *Granzyme M*, *Granzyme B*, *TIA-1* (Т-клеточный цитоплазматический антиген), *Perforin* и характеризуются следующим иммунофенотипом: $CD2^+$, $CD3ε^+$, $CD4^-$, $CD7^+$, $CD8^{-/+}$, $CD11b^+$, $CD16^+$, $CD43^+$, $CD45RO^+$, $CD56^+$, $CD57^+$, — причем из всех вышеперечисленных маркеров *CD16* и *Granzyme M* для ЕК-клеток считаются наиболее спе-

цифичными. Из костного мозга ЕК-клетки поступают согласно хоминг-эффекту в различные органы, в том числе мигрируют в кожу. Кроме того, в тимусе клетки-предшественницы могут дифференцироваться как в Т-клетки, так и клетки — естественные киллеры.

В отличие от врожденного (innate) иммунитета приобретенный (адаптивный, adaptive) иммунитет зависит от чувствительности к антигенам (сенсбилизация, реакция замедленного типа). Большинство Т-клеток периферических лимфоидных органов и крови являются компонентами приобретенного иммунитета. Эта α/β -Т-клеточная популяция гетерогенна, рестриктирована МНС II класса и включает в себя наивные, эффекторные (регуляторные и цитотоксические) клетки, эффекторные Т-клетки памяти и центральные Т-клетки памяти. $CD4^+$ -, $CD25^+$ -, $FOXP3^+$ -клетки являются **регуляторными** (Treg), реализуют свое действие с помощью продукции цитокинов, участвуют в контроле аутоиммунных процессов. Большинство $CD8^+$ -позитивных клеток (как и $CD4^+$ / $CD8^+$ -клетки и часть $CD4^+$ -клеток) являются цитотоксическими, рестриктированы МНС I класса. $CD4^+$ -эффекторные Т-клетки делятся на Th1, Th2 и Th17 с соответствующей продукцией цитокинов и профилем хемокинов. Th17 участвуют в аутоиммунных процессах, антибактериальной и антигрибковой (*Candida albicans*) защите и индуцируют экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-17 (А и F), ИЛ-2, ИФ α .

Таким образом, в тимусе формируются две популяции наивных Т-клеток ($CCR7^+$, $CD27^+$, $CD45RO^-$, $CD45RA^+$) с функциональным Т-клеточным рецептором: $CD4^+$ -наивная клетка и $CD8^+$ -наивная клетка. В результате воздействия антигенного сигнала часть наивных Т-клеток дифференцируется в **центральные Т-клетки памяти** ($CCR7^+$, $CD27^+$, $CD45RO^+$, $CD45RA^-$), другая часть, под воздействием антигенного стимула, — соответственно в **$CD4^+$ - и $CD8^+$ -эффекторные** ($CCR7^-$) и **эффекторные Т-клетки памяти** ($CCR7^-$, $CD27^-$, $CD45RO^{+/-}$, $CD45RA^{-/+}$), формируя три популяции [3, 4]. Среди эффекторных Т-клеток ($CD4^+$ или $CD8^+$) часть трансформируется в крупные клетки с морфологией иммунобластов — Т-иммунобласты, локализующиеся в паракортикальной зоне фолликула, в периартериолярной зоне селезенки или экстранодально при антигенной стимуляции.

Эффекторные Т-клетки памяти под влиянием антигенной стимуляции могут быть рекрутированы в центральные Т-клетки памяти. При сильном персистирующем антигенном воздействии пул центральных Т-клеток памяти не формируется, все Т-клетки становятся эффекторными. Наивные Т-клетки, мигрирующие в лимфатический узел, с помощью дендритических клеток паракортикальной зоны подвергаются антигензависимой дифференцировке с формированием пулов эффекторных Т-клеток и эффекторных Т-клеток памяти. Необходимо особо подчеркнуть, что $CD8^+$ -позитивные клетки выполняют как функции центральных Т-клеток памяти, так и эффекторные функции.

Вышеперечисленные три популяции обладают различной функциональной активностью, имеют разный потенциал миграции и тропности, что обусловлено профилем активирующих их функцию хемокинов.

Хемокины принадлежат к суперсемейству цитокиноподобных белков, регулирующих миграцию лейкоцитов (Т-клеток, макрофагов), и играют важную роль в хоминг-эффекте. В настоящее время установлен профиль экспрессии рецепторов хемокинов (СС, СХС) в нормальных популяциях Т-клеток, ассоциированных с соответствующей продукцией цитокинов. Так, популяция Th1 характеризуется экспрессией CXCR3, CCR5, секрецией ИЛ-2, ИФγ; популяция Th2 экспрессирует CCR3, CCR4, CCR8 и продуцирует ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-25 [5].

Часть эффекторных Т-клеток памяти (CCR7⁻) экспрессирует CXCR5 (из семейства рецепторов хемокинов), рецептор хемокина CXCL13, который активирует В-клетки зародышевого центра фолликула. Эти CXCR5⁺-Т-клетки определены как фолликулярные Т-клетки-хелперы; при активации они продуцируют ИЛ-2 и ИЛ-10 и выполняют хелперные функции в передаче сигнала активации В-клеткам. Кроме CXCR5⁺ иммунофенотип фолликулярных Т-клеток-хелперов включает в себя CXCL13⁺, BCL6⁺, CD57⁺, ICOS⁺, PD1⁺. Интересно, что в фолликулярных Т-клетках-хелперах выявлена экспрессия транскрипционного фактора BCL6, что детерминирует их дифференцировку [6, 7]. В последнее время в литературе появились важные для иммуногистохимической интерпретации данные о том, что PD1 (NAT105) характеризует не только популяцию фолликулярных Т-клеток-хелперов, но и совокупную CD4⁺-популяцию активированных Т-клеток, часть из которых, скорее BCL6-опосредованно, трансформируются в фолликулярные Т-клетки-хелперы [8].

В настоящее время считаются установленными следующие неопухолевые аналоги нодальных периферических Т-клеточных лимфом: для ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы — эффекторная фолликулярная Т-клетка-хелпер, для анапластической крупноклеточной лимфомы — эффекторная Т-клетка с цитотоксическими свойствами; для неспецифицированных нодальных периферических Т-клеточных лимфом предполагается существование двух неопухолевых аналогов — CD4⁺-или CD8⁺-эффекторной Т-клетки и CD4⁺/CD8⁺-центральной Т-клетки памяти. Экстранодальные Т-клеточные лимфомы (кожи, слизистых оболочек, селезенки) в качестве неопухолевого аналога чаще имеют клетки — естественные киллеры или γ/δ-Т-клетки. Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых развивается из регуляторных клеток (Treg).

В настоящее время свой неопухолевый аналог установлен не для каждого варианта периферических Т-клеточных лимфом. Причиной этого служит линейная гетерогенность, аберрантность иммунофенотипа или неполное на сегодняшний день представление об этапах Т-клеточного онтогенеза.

I. Алгоритмы дифференциальной диагностики неходжкинских В-клеточных лимфом

Для изложения алгоритма дифференциальной диагностики В-клеточных лимфом представляется целесообразным их разделение на мел-

клеточные и бластные лимфомы: из клеток среднего размера, из крупных клеток. В рамках данной главы с учетом появившихся новых сведений рассмотрим дифференциальную диагностику мелкоклеточных В-клеточных лимфом, В-клеточных бластных лимфом из клеток среднего размера.

1. Мелкоклеточные В-клеточные лимфомы

Мелкоклеточные В-клеточные лимфомы включают лимфоцитарную лимфому (лимфому из малых лимфоцитов) / субстрат В-клеточного хронического лимфолейкоза, лимфому из клеток мантии, лимфому из клеток маргинальной зоны (нодальную, экстранодальную — MALT-типа, лимфому селезенки), лимфоплазмоцитарную лимфому / макроглобулинемию Вальденстрема, фолликулярную лимфому 1–2-го цитологического типа.

Фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа содержит большое количество крупных клеток с округло-овальными и многодольчатыми ядрами, морфологией центробластов (> 15 центробластов в поле зрения при увеличении $\times 400$) и признаками нодулярного роста. В зависимости от наличия или отсутствия опухолевых клеток с морфологией центроцитов фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа подразделяется на 3А и 3В, нередко она имеет участки диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Все мелкоклеточные В-клеточные лимфомы мономорфно экспрессируют пан-В-клеточный антиген CD20, BCL2 (клоны 124, E17). Таким образом, экспрессия BCL2 в данной группе лимфом не является дифференциально-диагностическим признаком. При исследовании этой группы лимфом дифференциальная панель антител включает в себя антитела к CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CD43, CD79b, BCL2, BCL6, cyclin D1, Ki-67. Основой для интерпретации полученных данных является детальное сопоставление зон иммуногистоархитектоники, например В- и Т-зон с BCL2-позитивными клетками; соотношение количества Т-клеток (CD3⁺) с CD5-позитивными клетками, В-клеток (CD20⁺) с CD5-, CD10-, CD23- и CD43-позитивными клетками; полуколичественное определение позитивных клеток при оценке CD10, MUM.1, Ki-67 (например, количество и интенсивность) и характер экспрессии — очаговый/нодулярный, диффузный или в пределах светлых зародышевых центров; выявление слабой позитивной реакции в опухолевых клетках при большом увеличении ($\times 400$). Так, при яркой экспрессии Т-клетками антигена BCL2 опухолевые клетки с морфологией центробластов и центроцитов при нодулярном росте фолликулярной лимфомы могут иметь слабую экспрессию данного антигена. Кроме того, при фолликулоподобной гистоархитектонике (например, при нодальном росте фолликулярной лимфомы) необходимо сопоставлять количество Т-клеток (CD3⁺, CD5⁺) в пределах нодулей с BCL2-позитивными клетками, что позволяет избежать гипердиагностики фолликулярных лимфом при фолликулярной гиперплазии: Т-клетки (фолликулярные Т-клетки-хел-

перы, Treg, активированные Т-клетки, BCL2⁺) являются неотъемлемой частью светлого центра размножения фолликула. Данный подход в гемопатологической практике является общепринятым для интерпретации экспрессии антигенов.

Иммуногистохимическая характеристика вышеуказанных вариантов мелкоклеточных В-клеточных лимфом приведена в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика мелкоклеточных В-клеточных лимфом

Лимфомы	Маркеры							
	CD5	CD10	CD20	CD23	CD43	CD79b	BCL6	Cyclin D1 (SP-4)
Лимфоцитарная лимфома / В-ХЛЛ	+	—	+	+	+	—	—	—
Лимфома из клеток мантии	+	—*	+	—*	+	+	—*	+
Фолликулярная лимфома	—	+	+	+	—*	+	+	—
В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны	—*	—	+	—*	±	+	—	—

* Возможна aberrantная экспрессия.

Маркеры герминальной дифференцировки — CD10 и BCL6 — при лимфоцитарной лимфоме, мантийноклеточной лимфоме и лимфоме из клеток маргинальной зоны экспрессируют клетки резидуальных центров размножения предсуществующих фолликулов или единичные клетки субтотально/тотально колонизированных опухолью предсуществующих фолликулов. «Внутренний» позитивный контроль: CD10-позитивны гранулоциты, клетки фибробластического ряда стромы лимфатического узла; BCL6-позитивны В-клетки светлых центров размножения вторичных фолликулов, фолликулярные Т-клетки-хелперы.

Дифференциальная диагностика этой группы лимфом включает, как правило, 7—8 вышеперечисленных основных маркеров. Вместе с тем приведенная схема экспрессии базовых маркеров является достаточно условной. При сложностях дифференциальной диагностики необходимо учитывать количество позитивных клеток и характер экспрессии других маркеров, характеризующих этапы фолликулярной / поздней фолликулярной и постгерминальной дифференцировки: **TCL-1, HGAL, MUM.1, MNDA.**

Для группы мелкоклеточных В-клеточных лимфом особую актуальность приобретает проблема aberrantной экспрессии маркеров, являющихся диагностическими для того или иного варианта лимфомы. При дифференциальной диагностике необходимо проводить комплексную оценку набора антител, оценивать интенсивность (слабая или интенсив-

ная мембранная экспрессия CD20, CD10 или CD23), выраженность (полуколичественно) и характер экспрессии (диффузный, очаговый) тех или иных маркеров. Это позволит, основываясь на морфологической картине, определить патогномичные — базовые для диагностики данного варианта мелкоклеточной В-клеточной лимфомы — маркеры и выявить возможные признаки аберрантности экспрессии.

1.1. Лимфоцитарная лимфома (лимфома из малых лимфоцитов) / В-ХЛЛ

Морфологический субстрат представлен диффузным ростом небольших лимфоидных клеток с округлыми ядрами, комковатым хроматином, без отчетливых ядрышек. В срезах ткани лимфатического узла нередко присутствуют фолликулоподобные структуры — псевдофолликулы, так называемые зоны роста, представленные увеличенным количеством параиммунобластов, клеток с морфологией пролимфоцитов с различными ядрышками. Псевдофолликулы могут демонстрировать слабую ядерную экспрессию *суcln D1*. Структуры псевдофолликулов следует отличать от преexistentующих фолликулов с признаками колонизации.

К особенностям иммуногистохимической характеристики данного варианта лимфомы следует отнести гетерогенную, как правило, слабую мембранную экспрессию CD20 и CD22, отсутствие экспрессии CD79b (клон NCL-L-CD79b, Novocastra, для парафиновых срезов). Если в срезах ткани лимфатического узла присутствует преexistentующий фолликул, то В-клетки фолликула демонстрируют интенсивную мембранную экспрессию CD20, что контрастирует со слабой мембранной реакцией этого же антигена в опухолевых клетках.

Лимфоцитарная лимфома / субстрат В-ХЛЛ характеризуется коэкспрессией CD5, CD23, CD43. Необходимо отметить, что в отличие от иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга пациентов с В-ХЛЛ с помощью проточной цитофлуориметрии при иммуногистохимическом исследовании срезов ткани лимфатических узлов до 10—15% лимфоцитарных лимфом / В-ХЛЛ могут не экспрессировать CD5. Следует подчеркнуть необходимость титрования и подбора концентрации антитела к CD5, учитывая, что Т-клетки более интенсивно экспрессируют CD5, а опухолевые клетки при лимфоцитарной лимфоме и лимфоме из клеток зоны мантии имеют более слабое по интенсивности мембранное окрашивание. При иммуногистохимической диагностике для верификации лимфоцитарной лимфомы / В-ХЛЛ наиболее значимой представляется мономорфная мембранная экспрессия опухолевыми клетками антигена CD23, который является многофункциональным маркером и, кроме того, визуализирует сеть фолликулярных дендритических клеток в основе преexistentующих фолликулов. Кроме того, для лимфоцитарной лимфомы характерна инфильтрация фиброзной капсулы лимфатического узла и перинодальной ткани, что легко визуализируется при реакции с CD23. В плане дифференциальной диагностики мелкоклеточных В-клеточных лимфом хорошо зарекомендовал себя Т-клеточный линейно-ассоциированный антиген CD43, мономорфно коэкспрессирующийся при лимфоцитарной лимфоме, лимфоме из клеток мантии.

При фолликулярной лимфоме лишь иногда можно визуализировать экспрессию данного антигена значительной частью опухолевых клеток. При В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны в части случаев отмечается коэкспрессия данного антигена частью или большинством опухолевых клеток.

При проведении дифференциальной диагностики с лимфомой из клеток мантии следует учитывать возможность слабой ядерной экспрессии *суclin D1* клетками псевдофолликулов при лимфоцитарной лимфоме.

В целом можно выделить три варианта aberrантного иммунофенотипа при лимфоцитарной лимфоме: 1) отсутствие CD5; 2) отсутствие CD23 (отмечается крайне редко, чаще встречается при синдроме Рихтера — опухолевой трансформации в диффузную В-крупноклеточную лимфому); 3) интенсивная мембранная экспрессия CD20 (редко) [9, 10].

Пролиферативная активность опухоли, определяемая по уровню экспрессии Ki-67, обычно невысокая (5—15% позитивных клеток опухолевого инфильтрата); повышенная пролиферативная активность характерна для псевдофолликулов, высокая — для светлых центров размножения предсуществующих фолликулов, как правило, с признаками опухолевой колонизации той или иной степени выраженности.

1.2. Лимфома из клеток мантии

При гистологическом исследовании срезов ткани лимфатического узла гистоархитектоника нарушена за счет нодулярно-диффузного или преимущественно диффузного инфильтрата из клеток среднего размера с неправильными центроцитоподобными округло-овальными ядрами с неровными границами, равномерно дисперсной структурой хроматина, небольшими ядрышками или без них и, как правило, с признаками митотической активности. Полиморфизм опухолевых клеток при классическом морфологическом варианте не выражен. Среди опухолевого субстрата присутствуют крупные светлые клетки — фолликулярные дендритические клетки, гистиоциты, выражен склероз стенок сосудов. В лимфатическом узле мантийноклеточная лимфома *in situ*, как правило, является случайной находкой.

В лимфатическом узле при иммуногистохимическом исследовании с антителом к *суclin D1* «внутренним» позитивным контролем являются гистиоциты (ядерная экспрессия), эндотелиальные клетки. Лимфоидные клетки, за исключением субстрата мантийноклеточной лимфомы, *суclin D1*-негативны. Опухолевые клетки мономорфно интенсивно экспрессируют CD20 (мономорфная мембранная реакция), коэкспрессируют CD5 и CD43. При реакциях с CD21 и CD23 визуализируется дезорганизованная сеть кластеров фолликулярных дендритических клеток. При определении пролиферативной активности опухоли по уровню экспрессии Ki-67 при лимфоме из клеток мантии следует определять среднее значение (по результатам подсчета в 10 полях зрения при $\times 400$), избегая «горячих точек», скоплений Т-клеток (при сопоставлении с CD3⁺-клетками), светлых центров предсуществующих фолликулов [11]. Индекс

пролиферации при бластоидном варианте, как правило, составляет не ниже 30% Ki-67-позитивных клеток опухолевого инфильтрата, но может достигать 50, 80 и 90%.

Следует напомнить, что слабая ядерная экспрессия белка *cyclin D1* присутствует при волосатоклеточном лейкозе, миеломе [при наличии $t(11;14)$], диффузной В-крупноклеточной лимфоме [собственное наблюдение, при FISH $t(11;14)(q13;q32)$ отсутствовала].

В последние годы в литературе появились сообщения, основанные на сопоставлении профиля экспрессии генов (GEP — Gene Expression Profile) с данными иммуногистохимического исследования и FISH о наличии *cyclin D1*-негативных мантийноклеточных лимфом [12–14]. В этих случаях иммуногистохимически выявляется экспрессия *cyclin D2* или *cyclin D3*. Однако экспрессия данных белков встречается в «нормальных» В-клетках, при многих других вариантах В-клеточных лимфом и не может быть основой для диагноза *cyclin D1*-негативной мантийноклеточной лимфомы. Для диагностики достаточно редких *cyclin D1*-негативных лимфом необходимо дополнить панель антител доступным для иммуногистохимической практики антителом к p27. При лимфоме из клеток мантии, в отличие от других вариантов мелкоклеточных В-клеточных лимфом, вследствие нарушения клеточного цикла экспрессия p27 будет снижена — слабая ядерная реакция («внутренний» позитивный контроль — реактивные мелкие В- и Т-клетки). Важным представляется введение в дифференциальную иммуногистохимическую панель нового антитела к SOX11, позволяющего идентифицировать как *cyclin D1*-позитивные, так и *cyclin D1*-негативные лимфомы из клеток мантии, в том числе *cyclin D1*-негативную бластоидную лимфому из клеток мантии. Совсем недавно установлено, что *SOX11* входит в набор таргетных генов, патогномоничных для данного варианта лимфомы [15, 16]. Кроме мантийноклеточных лимфом экспрессия SOX11 отмечается при лимфобластных лимфомах, лимфомах Беркитта, отличающихся по морфологии от классического морфологического варианта лимфомы из клеток мантии, преобладающего в нашей практике.

1.3. В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны

Среди В-клеточных лимфом из клеток маргинальной зоны выделяют нодальную В-клеточную лимфому, экстранодальную лимфому MALT-типа, В-клеточную лимфому селезенки из клеток маргинальной зоны.

При диагностике данного варианта лимфомы необходимо учитывать клинические данные, например вторичное поражение лимфатического узла (или узлов) в случае прогрессирования экстранодальной лимфомы MALT-типа.

Морфологический субстрат представлен среднего размера клетками с неправильными центроцитоподобными округло-овальными ядрами и с выраженными в той или иной мере признаками плазмоцитарной дифференцировки; могут присутствовать опухолевые клетки с обликом моноцитоподобных В-клеток, разрозненно расположенные крупные клетки с морфологией центробластов и иммунобластов.

Иммуногистохимическая диагностика базируется на сопоставлении иммуногистохимически позитивных зон с учетом их топографии. Так, при В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны отмечается интерфолликулярный, нодулярно-диффузный (при колонизации предсуществующих фолликулов), нодулярно-диффузный, диффузный, периваскулярный/перисинусоидный рост с сопутствующим периваскулярным склерозом. Нередко в лимфатическом узле присутствует сочетание различных типов роста опухолевых клеток. При частичном поражении лимфатического узла, особенно при преобладании внутрисинусного роста (например, при поражении шейного лимфатического узла), необходимо с осторожностью диагностировать нодальную В-клеточную лимфому и исключить вторичное поражение, возможное при MALT-лимфоме слюнной железы. Отличием опухолевого субстрата (CD20-позитивная интенсивная мембранная реакция) с частичным поражением лимфатического узла от неопухолевых моноцитоподобных В-клеток (CD20-позитивная, гетерогенная по интенсивности мембранная реакция), расположенных внутрисинусно, является экспрессия BCL2 в опухолевых В-клетках.

Иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, в частности CD20 (интенсивная мембранная экспрессия). В целом, иммунофенотип нодальных и экстранодальных В-клеточных лимфом из клеток маргинальной зоны идентичен: CD20⁺, CD5⁻, CD10⁻, CD23⁻, BCL6⁻. Коэкспрессия CD43 отмечается, по данным разных авторов, в 25—40% случаев нодальных лимфом (максимум — в 75%), BCL2 — в 60—100% случаев [17—20]. По нашим наблюдениям, коэкспрессия CD43 и BCL2 чаще присутствует в экстранодальных лимфомах MALT-типа.

Далеко не всегда при иммуногистохимическом исследовании в клетках опухолевого инфильтрата удается регистрировать рестрикцию легких цепей. Напомним, что рестрикция легких цепей — иммуногистохимически регистрируемая монотипичность — не является синонимом клональности реаранжировки легких цепей и однозначным подтверждением лимфомы.

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к антигенам ФДК CD21, CD23, CD35 определяется разная степени выраженности сеть ФДК, как правило, с признаками дезорганизации. При морфологических признаках опухолевой колонизации фолликулов резидуальные центры размножения экспрессируют CD10, BCL6 и имеют неровные очертания, в то же время они BCL2-негативны. В частности, эти маркеры позволяют разграничить фолликулярную лимфому с маргинальноклеточной дифференцировкой и лимфому из клеток маргинальной зоны с перифолликулярным ростом.

Учитывая, что неопухолевым аналогом нодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны является В-клетка памяти, экспрессия MUM.1 (мономорфная слабая ядерная экспрессия в опухолевых В-клетках по сравнению с Т-клетками) для данного варианта не является случайной и может служить полезным иммуногистохимическим призна-

ком при наличии плазмоцитарной дифференцировки опухоли, особенно при экстранодальной локализации. MUM.1-позитивные клетки необходимо в количественном соотношении сопоставлять с опухолевыми CD20-позитивными В-клетками и реактивными CD3-позитивными Т-клетками (мелкие Т-клетки интенсивно экспрессируют MUM.1). Согласно нашему опыту, новое антитело MNDA (Myeloid cell Nuclear Differentiation Antigen — миелоидный ядерный дифференцировочный антиген) [21] может служить маркером В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны при экстранодальной локализации — MALT-лимфоме. При нодальной локализации существует определенный перекрест экспрессии MNDA между фолликулярной лимфомой и В-клеточной лимфомой из клеток маргинальной зоны.

Таким образом, в диагностическом арсенале гемопатологов пока нет антитела, специфичного для диагностики В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны. При диагностике данного варианта лимфомы приходится пользоваться методом исключения — нет данных за мантийноклеточную, фолликулярную лимфому и т. д. К дополнительным маркерам, позволяющим разграничить фолликулярную лимфому и В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, следует отнести HGAL и TCL-1 [22, 23].

1.4. Лимфоплазмоцитарная лимфома / макроглобулинемия Вальденстрема

Имунофенотип лимфоплазмоцитарной лимфомы идентичен иммунофенотипу В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны. Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, незначительная лимфаденопатия при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-парапротеина. При лимфоплазмоцитарной лимфоме в лимфатическом узле чаще, чем при В-клеточной лимфоме из клеток маргинальной зоны, можно иммуногистохимически выявить рестрикцию легких цепей, экспрессию IgM, IgA (цитоплазматическая, мембранная реакция).

1.5. Фолликулярная лимфома

Этому варианту неходжкинской В-клеточной лимфомы, составляющему почти 40% всех неходжкинских лимфом в США и 20—30% в Европе, следует уделить больше внимания, так как в России, по предварительным данным, этот вариант лимфомы считается пока малочисленным. Возможно, в силу целого ряда причин фолликулярную лимфому принимают за фолликулярную гиперплазию, мелкоклеточную В-клеточную лимфому, неуточненную, или за диффузный рост В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы и т. д.

Морфологический субстрат представлен опухолевыми клетками с морфологией центроцитов и центробластов (с округло-овальными и многодольчатыми ядрами) в различных соотношениях, что определяет градацию по цитологическому типу 1, 2 и 3.

Фолликулярная лимфома характеризуется нодулярным (более 75% нодулей), нодулярно-диффузным (25—75% участков нодулярного роста) или преимущественно диффузным ростом (до 25% нодулей). Фолликулярная лимфома с преимущественно диффузным ростом, учитывая данные Katzenberger [24], чаще локализуется в паховых лимфатических узлах и отличается высокой частотой экспрессии опухолевыми клетками CD23 (77% опухолей) [25]. Кроме того, в этих случаях отсутствует $t(14;18)(q32;q21)$, но почти всегда выявляется хромосомная aberrация $del(1p36)$.

Фолликулярная лимфома почти в 90% случаев BCL2-позитивна и диагностируется по соответствующей морфологической картине и, при условии хорошей антигенной сохранности материала, по экспрессии маркеров фолликулярного (герминального) происхождения CD10/BCL6. Антиген CD10, присущий костномозговому и фолликулярному уровням дифференцировки, ярко экспрессируется преимущественно в нодулярных участках роста, в то время как диффузные участки роста или экстра-нодулярный/интернодулярный опухолевый компонент окрашены менее интенсивно. Напомним, что экспрессия CD10 при фолликулярной лимфоме значительно интенсивнее, нежели в клетках светлых зародышевых центров вторичных фолликулов. В то же время интенсивность ядерной экспрессии BCL6 и количество позитивных клеток меньше, чем при фолликулярной гиперплазии.

Экспрессия В-клеточного транскрипционного фактора BCL6 с точки зрения В-клеточного лимфоцитопоэза ограничена светлым зародышевым центром фолликула. При В-клеточных лимфомах экспрессия BCL6 возможна как при фолликулярной лимфоме, так и при диффузной В-крупноклеточной лимфоме GCB- и non-GCB-типа, если используются так называемые суррогатные маркеры — CD10, BCL6, MUM.1, что коррелирует с профилем экспрессии генов [26]. Реципрокные отношения между функциями *BCL6* и *MUM.1*, характерные для вторичного фолликула, отсутствуют не только при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, но и при фолликулярной лимфоме 3-го цитологического типа, при которой может встречаться коэкспрессия BCL6 и MUM.1 с нодулярным характером позитивной реакции. При постоянном использовании в диагностической панели для мелкоклеточных лимфом антитела к MUM.1 нетрудно заметить, что при фолликулярной лимфоме 1—2-го цитологического типа в том или ином количестве MUM.1-позитивны крупные клетки-центробласты.

Экспрессия BCL2 является одним из основных дифференциально-диагностических признаков, отличающих фолликулярную лимфому от фолликулярной гиперплазии, и обусловлена чаще $t(14;18)$, чем амплификацией *BCL2*. Вместе с тем до 10% фолликулярных лимфом BCL2-негативны. Кроме того, почти в половине случаев фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа, при которой часто встречается реаранжировка *BCL6* (3q27), является BCL2-негативной. При реаранжировке *BCL2* возможно изменение конфигурации эпитопа [27], и в этом случае необходимо использовать два клона BCL-2 — клон 124 и клон E17

(Epitomics), — прежде чем диагностировать BCL-2-негативную фолликулярную лимфому.

По нашим собственным наблюдениям, опухолевый субстрат интерфолликулярно или в диффузных участках роста фолликулярной лимфомы 1—2-го цитологического типа может не экспрессировать CD10. При 3-м цитологическом типе фолликулярной лимфомы опухоль нередко утрачивает экспрессию CD10 и BCL2 [28] и характеризуется маркерами постфолликулярной дифференцировки MUM.1 с визуализацией позитивно окрашенных опухолевых нодулей с преобладанием центральных, что сочетается с экспрессией BCL6. Отсутствие позитивной реакции с CD10 (до 20% наблюдений), технические трудности выявления экспрессии BCL6 или ее отсутствие при морфологической картине, характерной для фолликулярной лимфомы, не должны быть основанием для диагноза В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны или другого варианта В-клеточной лимфомы. Использование в диагностической панели новых маркеров фолликулярного происхождения для выявления белков, кодируемых *LMO2*, *HGAL (GCET2)*, *GCET1* [29], оптимизирует диагностическую работу и повысит точность диагностики различных вариантов лимфом. В настоящее время можно пользоваться косвенным признаком — наличие экспрессии TCL-1 при дифференциальной диагностике фолликулярной лимфомы и В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны свидетельствует в пользу фолликулярной лимфомы. По нашим наблюдениям, при изучении экспрессии данного маркера при В-клеточных лимфомах мы не встречали ни одного случая В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны с позитивным окрашиванием TCL-1 (позитивны остатки светлых зародышевых центров — умеренная интенсивность окрашивания ядер клеток).

Дифференциальная диагностика. В плане дифференциальной диагностики с фолликулярной гиперплазией следует обращать внимание на следующие признаки, свидетельствующие в пользу фолликулярной лимфомы.

1. Наличие в срезах ткани лимфатического узла экстра- и субкапсулярных фолликулоподобных структур, экспрессирующих BCL2, CD10.
2. Более низкий уровень пролиферативной активности по сравнению с фолликулярной гиперплазией, при которой Ki-67-позитивны более 70% клеток с признаками поляризации на «светлую» и «темную» зоны.
3. Наличие интерфолликулярных CD20⁺-клеток с морфологией centroцитов.
4. Экспрессия BCL2 клетками фолликулоподобных структур.

Рекомендуемая панель: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, CD43, CD79b, cyclin D1 (SP-4), BCL2, BCL6, MUM.1, HGAL, Ki-67.

2. Бластные В-клеточные лимфомы из клеток среднего размера

К этой группе лимфом следует отнести лимфому Беркитта, лимфобластные лимфомы (Т-, В-), бластоидный вариант лимфомы из клеток мантии (см. раздел «Лимфома из клеток мантии»).

2.1. Лимфома Беркитта

Клиническими вариантами лимфомы Беркитта являются: эндемическая, спорадическая и ассоциированная с иммуносупрессией, в частности ВИЧ-ассоциированная.

Рearанжировка *c-MYC* (при лимфоме Беркитта транслокация происходит между локусом гена *c-MYC* и локусами генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулина: 14q32, 2p11, 22q11), как и картина «звездного неба», не является патогномоничной для лимфомы Беркитта. Установлено, что реаранжировка *c-MYC*, локус 8q24 (не обязательно с вовлечением генов иммуноглобулина), наблюдается при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (5—10% наблюдений), плазмобластной лимфоме (49% наблюдений) [30] и служит признаком более агрессивного течения заболевания.

При лимфомах Беркитта детского возраста, которые «воспроизводят» эндемическую лимфому Беркитта, как правило, не бывает отклонений не только от классической морфологии, но и от иммунофенотипа: CD10⁺, BCL6⁺ (маркеры фолликулярной дифференцировки) — 70—100% случаев, BCL2⁻, CD20⁺ (мономорфная интенсивная мембранная экспрессия), мономорфная коэкспрессия Т-клеточного линейно-ассоциированного антигена CD43. Проллиферативный пул, оцениваемый по экспрессии маркера Ki-67, достигает практически 100%. Дополнительными маркерами, позволяющими разграничить лимфому Беркитта и диффузную В-крупноклеточную лимфому, следует считать CD38 (герминальная дифференцировка, характерна для лимфомы Беркитта) и CD44 (белок-транскрипт таргетного гена семейства NF-κB, активация NF-κB характерна для диффузной В-крупноклеточной лимфомы).

Экспрессия В-клеточного транскрипционного фактора MUM.1 отмечалась нами при лимфомах Беркитта, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Интересно, что группа бразильских и американских авторов в 2009 г. опубликовала данные о частой экспрессии MUM.1 (34,0% случаев) при лимфоме Беркитта у иммунокомпетентных пациентов; корреляции с ВЭБ-инфекцией не обнаружено [31].

Лимфома Беркитта взрослых отличается полиморфизмом опухолевых клеток. В некоторых случаях допускалась слабая экспрессия опухолевыми клетками BCL-2 с индексом пролиферативной активности ниже 100% (от 70 до 100% Ki-67-позитивных клеток). Для преодоления этих очевидных противоречий был введен термин «атипичный вариант лимфомы Беркитта, беркиттоподобная лимфома», что не позволило прояснить ситуацию с критериями дифференциальной диагностики с диффузной В-крупноклеточной лимфомой; воспроизводимость результатов оставалась низкой. Проблема морфологической дифференциальной диагностики между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной лимфомой объективно существует и не зависит от национальных особенностей подготовки кадров гемопатологов. Подходы к ее решению потребовали масштабных исследований с использованием клинических, морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических данных. В классификацию ВОЗ 2008 г. введена новая нозологическая форма: **В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, занимающая проме-**

жуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта.

Какие же случаи следует относить к В-клеточной лимфоме, неклассифицируемой, занимающей промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта? Прежде всего, следует помнить, что этот вариант бластной В-клеточной лимфомы крайне малочислен, диагностируется редко, с учетом всех нижеперечисленных характеристик. Согласно классификации ВОЗ 2008 г. эта группа лимфом характеризуется морфологией атипичного варианта лимфомы Беркитта с наличием некоторого полиморфизма опухолевых клеток с укрупненными ядрышками (напоминающих центробласты) или имеет в той или иной мере выраженные морфологические черты классической лимфомы Беркитта. Иммунофенотип соответствует лимфоме Беркитта с некоторыми особенностями: CD20⁺, CD10⁺ (более чем в 90% случаев), BCL6^{+/-}, MUM.1^{-/+}; может присутствовать интенсивная экспрессия BCL2, и в этих случаях следует провести FISH на наличие t(14;18). Рearанжировка *c-MYC* (8q24) встречается в этой группе почти в 50% наблюдений, а сочетание в различных соотношениях транслокаций с вовлечением локусов генов *c-MYC* (8q24), *BCL2* (18q21), *BCL6* (3q27) характеризует лимфому «двойного» или «тройного удара» (double and triple hit lymphoma) [32—34]. Патогенетически именно цепь хромосомных нарушений приводит к формированию опухолевого клона, характерного для данного варианта лимфомы.

В-клеточную лимфому, неклассифицируемую, следует иметь в виду у пациентов старшей возрастной группы с высоким уровнем пролиферативной активности опухоли (Ki-67 > 80%), или у взрослых в случае лимфомы, морфологически напоминающей лимфому Беркитта, или при лимфомном поражении ЦНС, костного мозга или высокой активности ЛДГ в дебюте заболевания и проводить соответствующую комплексную диагностику (морфологическую, иммуногистохимическую, FISH) на наличие реаранжировок *c-MYC*, *BCL2*) [35].

Подчеркнем, что диффузные В-крупноклеточные лимфомы с **крупноклеточной** морфологией с наличием реаранжировки *c-MYC* не относятся к вышеописанной группе В-клеточной лимфомы, неклассифицируемой, которая с целью последующего анализа и обобщения объединяет на основе морфологических, иммунофенотипических и молекулярных характеристик случаи, пограничные с лимфомой Беркитта. При диффузных В-крупноклеточных лимфомах первые события формирования опухолевого клона предопределяются реаранжировкой гена *BCL6* (3q27), в то время как реаранжировка *c-MYC* является вторичной и придает опухолевой ткани черты, свойственные лимфоме Беркитта, например высокий уровень пролиферативной активности.

Рекомендуемая панель антител: CD3, CD10, CD20, CD38, CD43, CD44, TdT, BCL2, BCL6, MUM.1, Ki-67.

2.2. Лимфобластные лимфомы (из клеток-предшественниц)

T-лимфобластная лимфома экспрессирует TdT, CD3 (клон ε), CD7, линейно-ассоциированный антиген CD43 (позитивен также в клетках миело-

идного и плазмочитарного ряда), общий лейкоцитарный антиген CD45 (в 90—100% случаев). Нужно подчеркнуть, что диагноз Т-лимфобластной лимфомы без экспрессии CD3 (клон ϵ) представляется сомнительным. При отсутствии экспрессии CD3 (клон ϵ) и наличии позитивной реакции с CD43 необходимо включить в диагностическую панель антитела, характеризующие миелоидную/моноцитарную дифференцировку (субстрат миелоидной саркомы / экстрамедуллярного острого миелобластного лейкоза): миелопероксидазу, CD117, лизоцим, CD68 (клоны KP1 и PG-M1). При Т-лимфобластной лимфоме экспрессия CD2 отмечается в 50—70% случаев, CD5 — в 50—90%, CD10 — примерно в 40%, CD34 — в 30—50% случаев. Экспрессия CD1a, CD4 и CD8 коррелирует с уровнем тимической дифференцировки (CD1a⁺, CD4⁺, CD8⁺ — признаки кортикальной дифференцировки; CD1a⁻, CD4⁺ или CD8⁺ — медуллярный уровень дифференцировки). Следует напомнить (см. раздел «Т-клеточный лимфопоз»), что на поздних уровнях медуллярной дифференцировки TdT отсутствует, что может вызывать сложности в дифференциальной диагностике с медиастинальной периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифицированной, встречающейся крайне редко. CD99 является дополнительным чувствительным, но не специфическим маркером лимфобластных лимфом; в частности, его экспрессия выявляется при синовиальной саркоме (слабая мембранная реакция), опухолях из семейства саркомы Юинга / ПНЭО (интенсивная мембранная реакция). При Т-лимфобластных лимфомах довольно часто встречается экспрессия BCL2.

В-лимфобластные лимфомы почти всегда экспрессируют TdT, CD10, CD99, CD79a, PAX 5. Как указывалось ранее (см. раздел «В-клеточный лимфопоз»), PAX 5 детерминирует В-клеточную дифференцировку на уровне коммитированной костномозговой клетки-предшественницы, однако в редких случаях может встречаться при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) с t(8;21) [36]. Сочетание экспрессии опухолевыми клетками PAX 5, TdT и CD10 свидетельствует о В-лимфобластной лимфоме [в отсутствие возможности цитогенетического исследования и FISH для исключения ОМЛ с t(8;21)]. Слабая мембранная экспрессия CD20 отмечается в бластных опухолевых клетках в трети наблюдений, CD45 — в 70—80% наблюдений.

В 5—23% случаев экспрессия миелоидных маркеров CD13 и/или CD33 может присутствовать при В-/Т-лимфобластных лимфомах/лейкозах. Вместе с тем известна aberrантная экспрессия CD2, CD5, CD7, CD20 и CD79a при остром миелобластном лейкозе: по данным разных авторов, примерно в 5—17% наблюдений [37, 38]. Таким образом, CD2, CD5 и CD7, наряду с CD43 и CD45RO, следует отнести к Т-клеточным линейно-ассоциированным антигенам.

Рекомендуемая панель: CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD20, CD43, CD99, TdT, PAX 5, BCL-2, Ki-67.

3. Крупноклеточные лимфомы с бластной морфологией

К В-клеточным крупноклеточным лимфомам относят диффузную В-крупноклеточную лимфому с различными морфологическими вари-

антами и нозологическими формами в зависимости от локализации (согласно классификации ВОЗ), первичную медиастинальную (тимическую) В-крупноклеточную лимфому, плазмобластную лимфому, условно — фолликулярную лимфому 3-го цитологического типа.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома характеризуется достаточно стандартным иммунофенотипом и экспрессирует пан-В-клеточные антигены и транскрипционные факторы: CD19, CD20, CD22, CD79a, BCL6, PAX 5, BOB.1, Oct.2. Помимо характеристики опухолевого субстрата при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, богатой Т-клетками/гистиоцитами, необходимо обращать внимание на наличие или отсутствие экспрессии опухолевыми клетками IgD, BCL2, а также на количество PD1⁺-, CD8⁺-клеток и Т-клеток с цитотоксическим иммунофенотипом среди реактивного микроокружения.

В настоящее время характеристика иммуногистохимических подгрупп диффузной В-крупноклеточной лимфомы, коррелирующих с GEP, проводится с помощью алгоритмов Hans [26], модификаций Choi [39] и Meyer [40] и включает в зависимости от используемого алгоритма CD10 и В-клеточные транскрипционные факторы и транскрипты: MUM.1, BCL6, GCET1, FOXP1 и LMO2.

Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома характеризуется биологическим, морфологическим, иммунофенотипическим сходством с лимфомой Ходжкина и обусловленными этими иммунофенотипическими особенностями: экспрессией TRAF1 (член семейства рецепторов фактора некроза опухолей — ФНО, участвующий в сигнальном каскаде активации семейства генов NF-κB), отсутствием экспрессии IgM, коэкспрессией CD23, CD30.

Плазмобластная лимфома — это агрессивная лимфома с крайне неблагоприятным течением и прогнозом. Чаще она возникает у больных с иммуносупрессией и характеризуется преимущественно экстранодальной локализацией, плазмобластной/иммунобластной морфологией и признаками аберрантности иммунофенотипа. Морфологически плазмобластная лимфома нередко имитирует опухоль негемопоэтической/лимфоидной природы. Опухолевые клетки, как правило, не экспрессируют CD20; в той или иной мере может присутствовать экспрессия CD4, CD10, PAX 5, BOB.1, MUM.1; отмечается рестрикция легких цепей, экспрессия IgG, маркеров плазмочитарной дифференцировки VS38c, CD138, экспрессия EBER. Таким образом, верификация плазмобластной лимфомы требует расширения диагностической панели антител.

II. Алгоритмы дифференциальной диагностики нодальных периферических Т-клеточных лимфом. Дифференциальная диагностика с лимфомой Ходжкина

Среди нодальных периферических Т-клеточных лимфом выделяют три варианта: ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, составляю-

щую до 20—25% всех Т-клеточных лимфом; периферическую Т-клеточную лимфому, неспецифицированную (NOS); анапластическую крупноклеточную лимфому, ALK-позитивную и ALK-негативную. С учетом новых иммуногистохимических маркеров, отражающих молекулярные основы патогенеза ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы, в настоящее время морфоиммуногистохимические критерии дифференциальной диагностики ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы и периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифицированной, пересматриваются и уточняются. В частности, установлено, что фолликулярный вариант периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифицированной, обладает иммуногистохимическими признаками ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы с перифолликулярным ростом [41]. Вероятно, среди группы нодальных периферических Т-клеточных лимфом ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома (с вторичным поражением костного мозга, кожи, легких и селезенки) встречается чаще, чем в настоящее время диагностируется на основе общепринятых критериев.

Диагностика периферических Т-клеточных лимфом, как правило, требует **расширенной панели антител: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD15, CD20, CD21/CD23, CD30, PD1, CXCL13, EBV/EBV, BCL6, PAX 5, Ki-67.**

1. Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома

Особенностью данного варианта лимфомы является, как правило, значительная выраженность В-клеточного компонента, идентифицируемая морфологически в виде фолликулов со светлыми центрами размножения с перифолликулярно и интерфолликулярно расположенными мелкими и крупными В-клетками, или в виде небольших фолликулоподобных скоплений, или в виде кластеров В-клеток, выявляемых только иммуногистохимически при диффузном росте опухоли. В соответствии со степенью выраженности В-клеточного компонента выделяют три морфологических варианта ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы: 1) гиперпластический вариант с наличием значительного количества фолликулов с широкими центрами размножения, часто неправильной формы, с неотчетливой зоной мантии или без нее, с участками парафолликулярного роста опухоли (ранняя стадия опухолевого роста, что соотносится с перифолликулярной Т-клеточной лимфомой, описанной группой немецких авторов во главе с Н.-К. Muller-Hermelink в 2000 г. [42]; 2) интерфолликулярный вариант; 3) диффузный вариант.

Перед изложением иммуногистохимической характеристики лимфомы следует обратить внимание на то, что по выраженности реактивного Т-клеточного компонента ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома, пожалуй, не имеет себе равных среди Т-клеточных лимфом. По данным De Leval с соавт. [43], до 90% клеточного инфильтрата относится к реактивному микроокружению, что сопоставимо с лимфомой Ходжкина или с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, богатой Т-клетками/гистиоцитами.

Таким образом, помимо В-клеточного компонента значительная часть Т-клеток при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме являются реактивными и идентифицируются с помощью $CD4^+/CD8^-$ - и $CD4^+/PD1^+$ -иммунофенотипа как общая популяция реактивных (активированных Т-клеток) и опухолевых клеток (см. раздел «Т-клеточный лимфопоз»). Более специфичными маркерами опухолевых клеток служат $CD10$, $CXCL13$ и $BCL6$, однако, по нашим данным, экспрессия опухолевыми клетками $BCL6$ выявляется значительно реже. Таким образом, популяция $CXCL13^-$, $CD10^-$ и $BCL6^-$ -позитивных Т-клеток при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме в количественном выражении всегда меньше $CD4/PD1$ -позитивной популяции Т-клеток.

Патогномичным признаком ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы являются выраженная анастомозирующая сеть венулярных сосудов и сопровождающая ее сеть фолликулярных дендритических клеток, «питающая» опухолевый субстрат, так как ФДК, экспрессирующие $CXCL13$ (экспрессировать $CXCL13$ могут в том числе саркомы из ФДК), обладают сигнальной функцией, осуществляя взаимодействие между В- и Т-клетками [44].

Дифференциальная диагностика. В практической работе ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому нередко диагностируют как лимфому Ходжкина в различных ее вариантах — от лимфоидного преобладания до смешанно-клеточного варианта, в том числе интерфолликулярного подварианта смешанно-клеточного варианта.

В плане дифференциальной диагностики ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина следует обращать внимание на следующие дифференциально-диагностические признаки.

1. Признаки атипичии лимфоидных клеток мелкого и среднего размера со светлой цитоплазмой и расположение их в виде альвеолоподобных структур, ограниченных пролиферирующими сосудами и отростками ФДК (идентифицируются при иммуногистохимическом исследовании с помощью антител к $CD21$, $CD23$), служат морфологическими критериями ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.
2. Присутствие крупных бластных клеток с морфологией центробластов/иммунобластов должно насторожить в плане диагностики лимфомы Ходжкина — это для нее нехарактерно.
3. Участки стромального склероза, периваскулярный склероз характерны для лимфомы Ходжкина.
4. Наличие крупных мумифицированных клеток свидетельствует в пользу лимфомы Ходжкина.
5. Экстрафолликулярная пролиферация ФДК — патогномичный признак ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.
6. При лимфоме Ходжкина опухолевые клетки имеют PDL (**Programmed Death Ligand**) среди реактивного микроокружения, как правило, присутствуют $PD1^+$ -клетки. Таким образом, маркер $PD1$ не является дифференциально-диагностическим при проведении дифференциальной диагностики между ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой и лимфомой Ходжкина.

7. Крупные клетки, экспрессирующие CD20, CD30, а также белок ВЭБ LMP1, не только присутствуют при лимфоме Ходжкина, но и являются компонентом реактивного микроокружения при ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме.

В плане дифференциальной диагностики ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы и диффузной В-крупноклеточной лимфомы, богатой Т-клетками/гистиоцитами, следует помнить, что при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, богатой Т-клетками, крайне незначительно выражена В-клеточная популяция из мелких клеток (единичные, дискретно расположенные мелкие CD20⁺-клетки), отсутствует пролиферация ФДК; кроме того, крупные опухолевые В-клетки не инфицированы ВЭБ (LMP1⁻).

2. Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная

Имунофенотип опухоли характеризуется aberrантностью: экспрессия CD3, часто CD4 в сочетании с утратой экспрессии CD2, CD5, CD7, CD4/CD8. При морфологическом варианте периферической Т-клеточной лимфомы — лимфоме Леннерта — опухолевые клетки чаще экспрессируют CD8, что, в частности, позволяет отличить выраженную паракортикальную гиперплазию (присутствие смешанной популяции CD4⁺, CD8⁺, CD4 > CD8) от периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифицированной, морфологический вариант — лимфома Т-зоны. Таким образом, для верификации диагноза периферической Т-клеточной лимфомы, неспецифицированной, требуется широкая панель антител, нередко необходимо проведение ПЦР для выявления клональности реаранжировки генов *TCR* (γ-цепи, β-цепи). В ряде случаев среди опухолевого инфильтрата могут присутствовать крупные клетки CD30⁺, напоминающие клетки Березовского—Штернберга, или значительное количество крупных клеток может экспрессировать CD30. В подобных диагностических ситуациях пороговым уровнем следует считать 80% CD30-позитивных клеток. Нодальную периферическую Т-клеточную лимфому, содержащую свыше 80% крупных клеток с экспрессией CD30, Clusterin, следует отнести к субстрату анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK⁺ или ALK⁻). В этих случаях необходимо расширить диагностическую панель за счет антител к цитолитическим белкам (Perforin — наиболее чувствительный маркер при анапластической крупноклеточной лимфоме), EMA, ALK.

3. Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ)

Нодальная анапластическая крупноклеточная лимфома включает в себя ALK-позитивную и ALK-негативную лимфому. ALK-позитивная АККЛ нередко протекает с вовлечением кожи, мягких тканей, костей, легких и чаще встречается в возрасте до 30 лет. Морфологические варианты и иммунофенотип АККЛ, дифференциальная диагностика круп-

ноклеточных лимфом с лимфомой Ходжкина подробно описаны в книге «Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы» [45].

III. Алгоритм дифференциальной диагностики лимфомы Ходжкина

Согласно современным представлениям, лимфома Ходжкина имеет В-клеточное происхождение. В классификации ВОЗ (2008 г.) выделены нодулярное лимфоидное преобладание и классическая лимфома Ходжкина. Для классической лимфомы Ходжкина, характеризующейся единым иммунофенотипом и объединяющей четыре гистологических варианта — нодулярный склероз (NS I и NS II); классический вариант, богатый лимфоцитами; смешанно-клеточный и крайне редкий по критериям современной диагностики вариант с лимфоидным истощением, — в панель обязательных маркеров включаются CD3, CD15, CD20, CD30, CD45, ВЭБ (LMP1), PAX 5. Для проведения дифференциальной диагностики с первичной медиастиальной лимфомой рекомендуется расширение панели за счет антител к CD79a, транскрипционным факторам р63, ВОВ.1. При использовании высокочувствительной системы детекции CD20-позитивные лимфомы Ходжкина встречаются, по современным данным, в 20—80% наблюдений и демонстрируют гетерогенный характер экспрессии опухолевыми клетками. Таким образом, экспрессия CD20, CD79a при лимфоме Ходжкина не является основанием для диагностики медиастиальной лимфомы «серой зоны». Появление экспрессии CD20, Oct.2 и снижение экспрессии CD15, MUM.1 (признаки аберрантности иммунофенотипа) могут служить факторами неблагоприятного прогноза.

Для варианта нодулярного лимфоидного преобладания и проведения дифференциальной диагностики с классической лимфомой Ходжкина, диффузной В-крупноклеточной лимфомой, богатой Т-клетками/гистиоцитами, необходимо расширение панели с целью характеристики собственно опухолевого субстрата и реактивного клеточного микроокружения. Для характеристики опухолевого субстрата используются антитела к В-клеточным антигенам и транскрипционным факторам CD20, CD79a, IgD, BCL-2, PAX 5, BCL6, ВОВ.1; для выявления сети фолликулярных дендритических клеток — CD21; для характеристики реактивного микроокружения — CD3, CD4, CD8, CD57, PD1. Сводные данные об алгоритме дифференциальной диагностики лимфомы Ходжкина и крупноклеточных лимфом приведены в табл. 2.

Заключение

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что морфологический диагноз лимфопролиферативных заболеваний является в гемопатологии

Таблица 2. Алгоритм иммуногистохимической дифференциальной диагностики классической лимфомы Ходжкина и крупноклеточных лимфом

Маркеры	Лимфомы				
	ЛХ	АККЛ	ДВКЛ	Плазмобластная лимфома	ПМБКЛ
РАХ 5	+	–	+	–/+	+
	(большинство опухолевых клеток — слабая ядерная экспрессия; около 5% РАХ 5-негативных случаев)		(интенсивно)	(часто слабая ядерная экспрессия)	(интенсивно)
ВОВ.1	–	–	+	–/+	+
	(отдельные слабопозитивные клетки)		(интенсивно)		(интенсивно)
CD15	+/-	–	–	–	–
		(редко позитивно)			
CD20	–/+	–	+	–	+
	(гетерогенная позитивная реакция)				
CD23	–	–	–	–	+
CD30	+	+	–/+	–	–/+
			(мономорфно при анапластическом варианте)		
CD45	–	–/+	+	–/+	+
CD79a*	–/+	–	+	–/+	+
IgG	–	–	–	+/-	–
IgM	–	–	+	–	–
MUM.1	+	+	+/-	+	+
EBER	–/+	–	–**	+	–

(+/-) — более 50% позитивных случаев; (-/+) — менее 50% позитивных случаев.

АККЛ — анапластическая крупноклеточная лимфома; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛХ — классическая лимфома Ходжкина; ПМБКЛ — первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома.

* CD79a-позитивны до 25% случаев лимфомы Ходжкина (обычно реакция позитивна в части опухолевых клеток).

** ВЭБ-позитивная диффузная В-крупноклеточная лимфома.

базовым, на его основе формируется иммуногистохимическая дифференциальная панель используемых антител, позволяющая провести дифференциальную диагностику и верифицировать нозологическую форму лимфомы. Иммуногистохимический метод по значимости занимает второе место и должен широко внедряться в патологоанатомическую практику страны. Его совершенствование сопряжено с появлением новых антител, расширяющих границы данного метода, и основано на достижениях молекулярной биологии. Неограниченные возможности современной иммуногистохимической диагностики лимфом диктуют необходимость приобретения патологоанатомами глубоких знаний по интерпретации получаемых данных и умения с помощью небольшой диагностической панели антител с использованием многофункциональных маркеров, с учетом возможности их aberrантной экспрессии решить диагностическую проблему, сформулированную на морфологическом уровне.

Литература

1. Kolar GR, Mehta D, Pelayo P. A novel human B cell subpopulation representing the initial germinal center population to express AID. *Blood* 2007; 109:2545–2552.
2. Moldenhauer G, Popov S, Wotschke B et al. AID expression identifies interfollicular large B cells as putative precursors of mature B-cell malignancies. *Blood* 2006; 107:2470–2473.
3. Lanzavecchia A, Sallusto F. Dynamics of T lymphocyte responses: intermediates, effectors, and memory cells. *Science* 2000; 290:92–97.
4. Lanzavecchia A, Sallusto F. Understanding the generation and function of memory T-cell subsets. *Curr Opin Immunol* 2005; 17:326–332.
5. Yamamoto J, Adachi Y, Onoue Y et al. Differential expression of the chemokine receptors by the Th1- and Th2-type effector populations within circulating CD4⁺ T cells. *J Leuk Biol* 2000; 68:568–574.
6. Chtanova T, Tangye SG, Newton R et al. T follicular helper cells express a distinctive transcriptional profile, reflecting their role as non-Th1/Th2 effector cells that provide help for B cells. *J Immunol* 2004; 173:68–78.
7. Nurieva RI, Chung Y, Martinez GJ et al. Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells. *Science* 2009; 325:1001–1005.
8. Zaretsky AG, Taylor JJ, King IL et al. T follicular helper cells differentiate from Th2 cells in response to helminth antigens. *J Exp Med* 2009; 206:991–999.
9. Asplund SL, McKenna RW, Doolittle JE et al. CD5-positive B-cell neoplasms of indeterminate immunophenotype: a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13:311–317.
10. Nelson BP, Variakojis D, Peterson LC. Leukemic phase of B-cell lymphomas mimicking chronic lymphocytic leukemia and variants at presentation. *Mod Pathol* 2002; 15:1111–1120.
11. Klapper W, Hoster E, Determann O et al. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network. *J Hematol* 2009; Vol. 2:103–11.
12. Herens C, Lambert F, Quintanilla-Martinez L. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma with cryptic t(12;14)(p13;q32) and cyclin D2 overexpression. *Blood* 2008; 111:1745–1746.

13. Hunt K, Reichard K, Wilson C. Mantle cell lymphoma lacking the t(11;14) translocation: a case report and brief review of literature. *J Clin Pathol* 2008; 61: 869–870.
14. Pileri S, Falini B. Mantle cell lymphoma. *Hematologica* 2009; 94:1488–1492.
15. Mozos A, Royo C, Hartmann E et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Hematologica* 2009; 94:1555–1562.
16. Dictor M, Ek S, Sundberg M et al. Strong lymphoid nuclear expression of SOX11 transcription factor defines lymphoblastic neoplasms, mantle cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. *Hematologica* 2009; 94:1563–1568.
17. Traverse-Glehen A, Felman P, Callet-Bauchu E et al. A clinicopathological study of nodal marginal zone B-cell lymphoma: a report on 21 cases. *Histopathology* 2006; 48:162–173.
18. Naresh KN. Nodal marginal zone B-cell lymphoma with prominent follicular colonization: difficulties in diagnosis: a study of 15 cases. *Histopathology* 2008; 52:331–339.
19. Naresh KN. Inability to validate an association between CD23 expression and site or grade of follicular lymphoma. *Histopathology* 2008; 52:241.
20. Kojima M, Inagaki H, Motoori T et al. Clinical implications of nodal marginal zone B-cell lymphoma among Japanese: study of 65 cases. *Cancer Sci* 2007; 98:44–49.
21. Kanellis G, Roncador G, Arribas A et al. Identification of MNDA as a new marker for nodal marginal zone lymphoma. *Leukemia* 2009; 23:1847–1857.
22. Herling M, Patel KA., Hsi ED et al. TCL1 in B-cell tumors retains its normal B-cell pattern of regulation and is a marker of differentiation stage. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1123–1129.
23. Aggarwal M, Villuendas R, Gomez G et al. TCL1A expression delineates biological and clinical variability in B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2009; 22:206–215.
24. Katzenberger T, Kalla J, Leich E et al. A distinctive subtype of t(14;18)-negative nodal follicular non-Hodgkin lymphoma characterized by a predominantly diffuse growth pattern and deletions in the chromosomal region 1p36. *Blood* 2009; 113: 1053–1061.
25. Thorns C, Kalies K, Fischer U et al. Significant high expression of CD23 in follicular lymphoma of the inguinal region. *Histopathology* 2007; 50:716–719.
26. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103:275–282.
27. Schraders M, de Jong D, Kluin P et al. Lack of Bcl-2 expression in follicular lymphoma may be caused by mutations in the BCL2 gene or by absence of the t(14;18) translocation. *J Pathol* 2005; 205:329–335.
28. Esho C, Perkins S, Kampalath B et al. Decreased CD10 expression in grade III and in interfollicular infiltrates of follicular lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 862–867.
29. Younes S, Beck AH, Lossos IS et al. Immunoarchitectural patterns in follicular lymphoma: Efficacy of HGAL and LMO2 in the detection of the interfollicular and diffuse components. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1266–1276.
30. Valera A, Balague O, Colomo L et al. IG/MYC Rearrangements are the main cytogenetic alteration in plasmablastic lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1686–1694.
31. Gualco G, Queiroga EM, Weiss LM et al. Frequent expression of multiple myeloma 1/interferon regulatory factor 4 in Burkitt lymphoma. *Hum Pathol* 2009; 40:565–571.

32. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. *Haematologica* 2009; 94:935–943.
33. De Jong D. Novel lymphoid neoplasms — the borderland between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. *Hematologica* 2009; 94:894–896.
34. Li S, Lini P, Fayad L et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH-BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol* 2012; 25:145–156.
35. Snuderl M, Kolman O, Chen Y et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC trarrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:327–340.
36. Tiacci E, Pileri A, Orleth R et al. PAX5 expression in acute leukemias: higher B-lineage specificity than CD79a and selective association with t(8;21)-acute myelogenous leukemia. *Cancer Res* 2004; 64:7399–7404.
37. Lewis RE, Cruse JM, Sanders CM et al. The immunophenotype of pre-TALL/LBL revisited. *Exp Mol Pathol* 2006; 81:162–165.
38. Lewis RE, Cruse JM, Sanders CM et al. Aberrant expression of T-cell markers in acute myeloid leukemia. *Exp Mol Pathol* 2007; 83:462–463.
39. Choi W, Weisenburger D, Greiner T et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res* 2009; 15:5494–5502.
40. Meyer PN, Fu K, Greiner TC et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with Rituximab. *J Clin Oncol* 2011; 29:200–207.
41. Huang Y, Moreau A, Dupuis J et al. Peripheral T-cell lymphomas with a follicular growth pattern are derived from follicular helper T cells (TFH) and may show overlapping features with angioimmunoblastic T-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:682–690.
42. Rudiger T, Ichinohasama R, Ott M et al. Peripheral T-Cell lymphoma with distinct perifollicular growth pattern. A distinct subtype of T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol* 2000; 24:117–122.
43. De Leval L, Rickman DS, Thielen C et al. The gene expression profile of nodal peripheral T-cell lymphoma demonstrates a molecular link between angio-immunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and follicular helper T (TFH) cells. *Blood* 2007; 109:4952–4963.
44. McHeyzer-Williams LJ, Pelletier N, Mark L et al. Follicular helper T-cells as cognate regulators of B-cell immunity. *Curr Opin Immunol* 2009; 21:266–273.
45. Ковригина АМ, Пробатова НА. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. — М.: МИА, 2007.

