

С.И. Федорович, И.Н. Ляшкевич
КОМПЛЕКСНАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА

Научные руководители: ассист. К.С. Воробьева, ассист. А.А. Круглик

*Кафедра патологической анатомии и судебной медицины
с курсом повышения квалификации и переподготовки
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

S.I. Fedorovich, I.N. Lyashkevich
COMPREHENSIVE MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS
OF BURKITT'S LYMPHOMA

Tutors: assistant K.S. Vorobyova, assistant A.A. Kruglik

*Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine
with a Course for Advanced Training and Retraining
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. В данной работе был проведен комплексный анализ методов диагностики лимфомы Беркитта (ЛБ) на основе цитологии и гистологии, иммуноцитохимии, имmunогистохимии и молекулярной генетики, а также оценена их точность, чувствительность и специфичность в дифференциальной диагностике ЛБ и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы.

Ключевые слова: Лимфома Беркитта, В-клеточная лимфома, c-MYC, дифференциальная диагностика, FISH-метод.

Resume. In this study, a comprehensive analysis of diagnostic methods for Burkitt lymphoma (BL) was conducted based on cytology and histology, immunocytochemistry, immunohistochemistry, and molecular genetics. Additionally, their accuracy, sensitivity, and specificity were assessed in the differential diagnosis of BL and diffuse large B-cell lymphoma.

Keywords: Burkitt's lymphoma, B-cell lymphoma, c-MYC, differential diagnostics, FISH method.

Актуальность. Лимфома Беркитта (ЛБ) – высокоагрессивная В-клеточная лимфома с чрезвычайно высокой пролиферативной активностью и характерными хромосомными перестройками гена c-MYC, требующая быстрой и точной диагностики для своевременного назначения интенсивной терапии. Диагностика ЛБ представляет значительные трудности из-за морфологических и иммунологических сходств с другими лимфомами, в частности с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Комплексное использование морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов повышает точность диагностики до 100%, что существенно влияет на выбор терапии и прогноз заболевания.

Цель: оценить точность, чувствительность и специфичность методов в дифференциальной диагностике ЛБ и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы.

Задачи:

1. Анализ морфологических особенностей ЛБ.
2. Изучение трудностей диагностики ЛБ.

3. Оценка диагностических методов. Проведение анализа точности, чувствительности и специфичности различных методов:

- цитологического;
- гистологического;
- иммуногистохимического;
- иммуноцитохимического;
- молекулярно-генетического (включая метод FISH).

Материалы и методы. Статистический анализ литературных данных о морфологической диагностике ЛБ.

Результаты и их обсуждение. ЛБ происходит из В-клеток зародышевого центра лимфатического узла. Классическая гистологическая картина характеризуется равномерной пролиферацией клеток среднего размера с базофильной цитоплазмой и наличием феномена «звездного неба» – макрофагов, фагоцитирующих фрагменты опухолевых клеток, что отражает высокую скорость пролиферации и апоптоза. Иммуногистохимически опухолевые клетки положительны на маркеры CD20, CD10, BCL6, CD79a, с высоким индексом пролиферации Ki-67, достигающим 100%. Всемирная организация здравоохранения выделяет три основных клинических варианта Лимфомы Беркитта:

1. Эндемический тип распространен в малярийном пояссе экваториальной Африки, преимущественно среди детей, с соотношением мальчиков и девочек 2:1. При этом варианте у всех пациентов опухолевые клетки содержат вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), который играет ключевую роль в патогенезе. Влияние малярийной инфекции на развитие ЛБ остаётся предметом исследований, однако отмечается корреляция между интенсивностью малярийной инфекции и заболеваемостью ЛБ. Пик заболеваемости приходится на 7 лет, после 15 лет заболеваемость низкая. Наиболее характерным и наиболее известным признаком этой опухоли является наличие одной или (что чаще) множественных опухолей челюсти. Этот признак зависит от возраста и, вероятно, связан с развитием зубов и клеточным содержимым челюстей.

2. Сporадический тип является наиболее частой неходжкинской лимфомой у детей до 15 лет в развитых странах, ежегодно регистрируется около 1200 новых случаев. Поражения локализуются в основном в желудочно-кишечном тракте, центральной нервной системе и костном мозге, также могут поражаться почки, яичники и молочные железы. ВЭБ выявляется лишь в 20% случаев. Генетические особенности включают транслокацию $t(8;14)$ и сверхэкспрессию c-MYC, но с различиями в типах рекомбинаций по сравнению с эндемичным вариантом.

3. Иммунодефицит-ассоциируемый тип развивается у пациентов с ВИЧ-инфекцией и первичными иммунодефицитами. ВИЧ-инфекция способствует активации поликлональных В-клеток и развитию ВЭБ-положительных опухолевых клеток, что приводит к генетической нестабильности и аберрациям c-MYC. Дифференциальная диагностика проводится с другими В-клеточными лимфомами, особенно с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, с которой ЛБ может иметь сходные морфологические и иммуногистохимические признаки. Индекс Ki-67 служит важным маркером для отличия этих лимфом. Ki-67 – маркер пролиферативной

активности опухолевой клетки. Он оценивается в процентах и показывает, какой процент опухолевых клеток активно делится. Является фактором прогноза опухолевого заболевания и ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение. Чем ниже показатель Ki-67, тем хуже опухоль реагирует на химиотерапевтическое лечение (и наоборот). Кроме обследований, стандартно рекомендованных больным лимфомами, при ЛБ необходимо выполнить:

1. Люмбальную пункцию с цитологическим исследованием ликвора;
2. При подозрении на поражение органов ЖКТ – фиброгастродуоденоскопию и/или колоноскопию с биопсией из измененных участков, при отсутствии видимых изменений слизистой – множественные слепые биопсии;
3. магнитно-резонансную томографию органов малого таза, головного и спинного мозга (при наличии нейролейкемии и/или неврологической симптоматики).

При рецидиве заболевания необходимо гистологическое, иммуногистохимическое (обязательно) и цитогенетическое (желательно) подтверждение рецидива, а также определение распространенности опухолевого процесса (как при первичном обследовании). Обязательно выполнение костномозговых пункций – (2-4 точки), трепанобиопсии и люмбальной пункции. Для определения распространенности опухолевого процесса используется стадирование по Murphy S.B. (аналогично – St. Jude)

I стадия:

- Одна локальная экстранодальная или нодальная за исключением медиастинальной, абдоминальной и эпидуральной локализации.

II стадия:

- Одна экстранодальная опухоль с поражением регионарных лимфоузлов
 - Две и более групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
 - Две одиночные экстранодальные опухоли с/без поражения регионарных лимфоузлов по одну сторону диафрагмы
 - Первичная опухоль желудочно-кишечного тракта, локализованная в илеоцекальной области с/без поражения мезентериальных лимфоузлов
- II R: резецированная опухоль (макроскопически полностью удалена)
- II NR – не резецированная опухоль (макроскопически не полностью удалена)

III стадия:

- Две одиночные экстранодальные опухоли по обе стороны диафрагмы.
- Две и более областей лимфоузлов по обе стороны диафрагмы.
- Все первичные внутригрудные опухоли (медиастинальные, плевральные).
- Все обширные внутрибрюшные опухоли (нерезектабельные).
- Все параспинальные и эпидуральные опухоли вне зависимости от других мест поражения.

IV стадия:

- Любая из перечисленных выше локализаций опухоли с инициальным поражением центральной нервной системы и/или костного мозга (бласты <25%) и/или мультифокальным поражением скелета.

Выводы: на современном этапе развития медицины становится очевидно, что гистологической диагностики по микропрепаратаам, окрашенным гематоксилином-эозином, недостаточно для постановки правильного диагноза иммунопролиферативных заболеваний. Комплексная морфологическая диагностика ЛБ, включающая вышеописанные методы, обеспечивает 100% точность, чувствительность и специфичность. Окончательный диагноз ЛБ должен основываться на комплексном подходе, включающем морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы, что имеет критическое значение для прогноза заболевания и выбора адекватной терапии.

Литература

1. Серов В.В., Пауков В.С. Патологическая анатомия человека: в 2-х т. – М.: Медицина, 2001. – Т.2. – 768 с.
2. Боровик А.Ю., Панченко Л.Ф. Иммуногистохимические методы в диагностике опухолей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 224 с.
3. Протокол диагностики и лечения лимфом (в том числе лимфомы Беркитта) – Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2022.
4. Яшин С.С., Меликджанян М.В., Юнусова Ю.Р., Степанова С.А., Маслова А.И. Патогенетические особенности лимфомы беркитта: обзор литературы // 2024. - С. 87-90.
5. Славнова Е.Н., Капланская И.Б. Комплексная морфологическая диагностика лимфомы Беркитта // Онкология. - 2017. - №6. - С. 23-30.
6. Рябова Е.А., Юдина Н.Б. Вариабельность клинических симптомов лимфомы Беркитта у детей // Клиническое наблюдение. - 2015. - С. 591-596.