

В.Є. Логінський
 О.І. Козлова
 Р.С. Поліщук
 Г.Б. Лебедь
 І.П. Цимбалюк-Волошин
 О.І. Дорош
 О.О. Шалай
 О.О. Трояновська
 Л.Л. Скоропад
 О.І. Степанюк
 О.І. Купчак

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

Львівська обласна дитяча спеціалізована клінічна лікарня

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна

Ключові слова: неходжкінські лімфоми у дітей, лімфобластна лімфома, лімфобласти, морфологія, імунофенотипова діагностика.

ВСТУП

Лімфобластна лімфома/лейкемія — неоплазія з ранніх Т- або В-клітин попередників (лімфобластів). Термін лімфобластна лімфома (ЛБЛ) застосовують щодо пухлинного процесу, який переважно має екстрамедулярні прояви. Однак клініко-гематологічні відмінності між ЛБЛ і гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ) залишаються дискусійними, а критерії їх діагностики в різних установах і дослідженнях відрізняються. Для диференціації ЛБЛ від ГЛЛ L1-L2 найчастіше використовують такі критерії: наявність пухлинних (bulky) утворів у лімфовузлах (ЛВ) і/або тканинах; відсутнє або невелике (< 25% лімфобластів) ураження кісткового мозку (КМ); відсутність лімфобластів у периферичній крові (ПК) [7, 11, 19].

На основі морфологічних, імунофенотипових і цитогенетичних досліджень встановлено, що ЛБЛ і ГЛЛ представляють ту ж саму пухлину. Тому класифікація ВООЗ неоплазій кровотворної і лімфоїдної тканин [9] об'єднала обидві форми в одну категорію — лімфобластну лімфому/лейкемію (LBL/L) з Т- або В-клітин попередників. Однак у багатьох клінічних роботах ці форми описують і лікують як окремі хвороби, оскільки автори вважають, що вони представляють різні клінічні прояви однієї пухлини.

ЛБЛ становить 25–30% випадків неходжкінських лімфом (НХЛ) у дітей і походить з незрілих Т-клітин у 80–90% пацієнтів, а у решти — з попередників В-клітин. Хворіють на ЛБЛ частіше діти старшої ві-

КЛІНІЧНА, МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОФЕНОТИПОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛІМФОМИ У ДІТЕЙ

Резюме. Проаналізовано клінічні прояви та властивості злоякісних клітин у 24 дітей з лімфобластною лімфомою (ЛБЛ). Відмічали швидкий прогресивний перебіг хвороби, високу частоту нодальних (у 87% хворих, ураження середостіння у 42%) і екстранодальних проявів із синдромом здавлювання, залучення кісткового мозку (25%), наявність злоякісних ексудатів. Діагноз ЛБЛ ґрунтується на результатах гістологічного дослідження пухлинного субстрату. Допоміжне значення має виявлення лімфобластів типу L1 або L2 у відбитках осередків ураження, у кістковому мозку, в ексудатах або спинномозковій рідині. За імунофенотиповими ознаками злоякісні клітини при ЛБЛ подібні до лімфобластів при гострій лімфобластній лейкемії, що дозволяє виділити ЛБЛ з Т- або В-клітин попередників.

кової групи (підлітки), причому переважно хлопчики [19, 20]. У дорослих ЛБЛ трапляється значно рідше (2% усіх НХЛ), частіше виявляється Т-клітинний варіант, ніж В-клітинний, співвідношення чоловіків і жінок становить 2:1 [19].

У цій роботі представлено аналіз клінічних, гематологічних, морфологічних та імунофенотипових проявів ЛБЛ у 24 дітей.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період з грудня 1992 по серпень 2008 р. у гематологічному відділенні Львівської обласної дитячої спеціалізованої клінічної лікарні отримували лікування 24 дитини з ЛБЛ, що становить 30,4% від усіх дітей, хворих на НХЛ, за цей період. Серед них було 19 хлопців і 5 дівчат, їх співвідношення — 3,8:1. Медіана віку на момент діагностики становила 10 років (у межах від 1 року до 17 років 2 міс). Проведено аналіз початкового стану дітей, що включав оцінку клінічних проявів, результатів інструментальних та лабораторних досліджень. Діагностику ЛБЛ здійснювали згідно з морфологічними та імунологічними критеріями класифікації ВООЗ.

Оцінка поширеності процесу, крім результатів клінічного обстеження, включала ультразвукові та рентгенологічні дослідження, комп'ютерну томографію. Визначення стадії проводили відповідно до класифікації S.B Murphy [11]. Симптомами пухлинної інтоксикації (В-симптомами) вважали наяв-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ність фебрильної температури тіла, нічну пітливість та немоторизовану втрату маси тіла більше ніж на 10% протягом останніх 6 міс.

У всіх дітей з підозрою на ЛБЛ до обов'язкового алгоритму обстеження входило дослідження пунктату КМ та спинномозкової рідини. Наявність лімфобластів типу L1-L2 у КМ у межах 5–25% було підставою для діагностики ЛБЛ у стадії лейкемізації.

Діагноз у 21 (87,5%) дитини встановлено на підставі гістологічного дослідження пухлинного субстрату: шийно-підщелепових та надключичних ЛВ — у 15 хворих, конгломератів ЛВ черевної порожнини — у 2, ЛВ середостіння — у 1, нирки — у 1, пухлини правої грудної залози — у 1, утвору на волосистій частині голови — у 1. Матеріал для дослідження був отриманий за допомогою операційної біопсії, лише у хворого з ураженням переднього та заднього середостіння — шляхом пункційної біопсії. Останню проводили двічі, оскільки спочатку об'єм пухлинного субстрату був недостатнім для гістологічної діагностики. У зв'язку з труднощами оцінки морфологічної картини і необхідністю диференціації з іншими «пухлинами з малих округлих голубих клітин» (саркомою Юінга та PNET — примітивними нейроектодермальними пухлинами) [4, 12, 13], гістологічні препарати здебільшого аналізували декілька патогістологів (кандидат медичних наук Ю.В. Бісярін — кафедра патологічної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; О.А. Петрончак — патолого-анатомічна лабораторія Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру; доцент К.М. Шатрова — кафедра патологічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика), а у 2 випадках препарати консультували в лікувальних закладах за кордоном (Бельгія, США).

У всіх дітей одночасно здійснювали цитоморфологічне дослідження відбитків пухлинних субстратів, осадів патологічних ексудатів. Винятком стали ті випадки, коли діти були первинно прооперовані в інших лікувальних закладах і госпіталізовані в гематологічне відділення Львівської обласної дитячої спеціалізованої клінічної лікарні (ЛОДСКЛ): встановленим діагнозом. У 3 (12,5%) хворих вдалося оминати діагностичне операційне втручання; діагноз був встановлений на підставі дослідження осаду клітин плевральної рідини та КМ з цитоморфологічною ідентифікацією лімфобластів типу L1-L2 (за FAB-класифікацією) [2].

Імунофенотипове дослідження клітин пухлинного субстрату було виконано загалом у 10 дітей. Імуноцитохімічний аналіз (8 хворих) суспензії клітин проводили у клінічній лабораторії ЛОДСКЛ методом протокової цитометрії на апараті FACScan (BD, США) з використанням MkAT, кон'югованих з флуорохромами (Dako, Данія і Becton Dickinson, США). Панель MkAT включала 30 типів, направлених до антигенів різних кластерів диференціації (CD): лінійно-незалежні CD45, CD34; В-клітинні

CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, slgG, M, D, κ, λ, CD10, HLA-DR; Т-клітинні CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD43; NK-клітинні CD16/56; мієлоїдні CD13, CD33, CD14, CD15, CD117, активаційні CD25, CD30, CD38. Маркування клітин MkAT і аналіз результатів проводили відповідно до рекомендацій фірми-виробника з калібруванням проточного цитометра CaliBRITE Beads, програмним забезпеченням AutoCOMP та за умови негативного ізотипового контролю. Експресію антигена вважали позитивною, коли частка лімфоїдних клітин, що мітилася відповідним MkAT, становила не менше 20%.

Враховуючи розбіжності попередніх діагнозів, у 3 дітей було проведено імуногістохімічне дослідження пухлини.

Біохімічні дослідження включали визначення активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) у сироватці крові на біохімічному аналізаторі Cobas Mira S (Швеція) кінетичним ензиматичним методом з використанням реагентів LDH SCE mod (Human, Німеччина).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дітей із ЛБЛ хвороба мала швидкий прогресивний розвиток з раннім поширенням та генералізацією процесу, тому у відділення більшість з них були госпіталізовані на III–IV стадії з вираженими клінічними проявами хвороби, а деякі потребували невідкладного лікування у зв'язку з явищами синдрому здавлювання. 3 дітей були переведені до гематологічного відділення з інших лікувальних закладів з діагнозом ЛБЛ.

При початковому обстеженні дітей з ЛБЛ відзначали нодальну і екстранодальну локалізацію пухлинного процесу з мультифокальними ураженнями у більшості пацієнтів (таблиця).

Таблиця

Клінічна характеристика дітей, хворих на ЛБЛ

Показник		п (%)
Кількість хворих		24
Медіана віку, років (мін. – макс.)		10 (1 рік – 17 років 2 міс)
[нижн. – верхн., квартилі]		[6 років 8 міс – 13 років 11 міс]
Стать	хлопчики	19 (79,2)
	дівчатка	5 (20,8)
Клінічна стадія за Murphy[11]	I	1 (4,2)
	II	2 (8,3)
	III	11 (45,8)
	IV	10 (41,7)
Локалізація ураження		
Нодальна:		
периферичні ЛВ		21 (87,5)
абдомінальні ЛВ		12 (50,0)
медіастинальні ЛВ		10 (41,7)
кільце Вальдеєра		–
селезінка		6 (25,0)
КМ		6 (25,0)
Екстранодальна:		
печінка		15 (62,5)
нирки		5 (20,8)
тонкі і товсті кишки		1 (4,2)
легенева тканина і плевра		5 (20,8)
грудна залоза		1 (4,2)
шкіра		2 (8,3)
ЦНС		3 (12,5)
кістки		3 (12,5)

Нодальне ураження включало збільшення периферичних ЛВ (найчастіше шийних, підщелепних та пахових, рідше — пахвинних) у 21 (87,5%) хворо-

го. Залучення ЛВ середостіння (і, можливо, тимуса) виявлено у 10 (41,7%) дітей, ускладнене у 2 випадках явищами здавлювання (синдром верхньої порожнистої вени, розлади дихання). Збільшення ЛВ черевної порожнини відмічали у 12 (50%) пацієнтів, причому в одному випадку великі ЛВ у воротах печінки призвели до здавлювання жовчних шляхів і розвитку механічної жовтяниці. Ураження лімфоїдної тканини глоткового кільця не відзначено у жодного хворого. Спленомегалію пальпаторно і сонографічно констатували у 6 (25%) дітей.

Серед екстранодальних проявів хвороби найчастіше виявляли збільшення печінки — у 15 (62,5%) дітей. Ураження нирок діагностовано за результатами УЗД та комп'ютерної томографії у 5 (20,8%) хворих, з явищами ниркової недостатності в 1 дитини. Легені і плевра були залучені в пухлинний процес у 5 (20,8%) пацієнтів. До інших екстранодальних проявів ЛБЛ належали пухлинні утвори в кишках (1 випадок), грудній залозі (1 хлопчик), шкірі (2 хворих). Ураження кісток (кістки гайморової та етмоїдальної пазух; череп і великогомілкова кістка; ребра) виявлено у 3 (12,5%) хворих дітей. Екстранодальна маніфестація ЛБЛ супроводжувалася наявністю патологічних ексудатів у серозних порожнинах: плеврального (5 хворих) та перикардального (2) випоту, асцити (1).

Поширення пухлинного процесу на КМ (ЛБЛ у стадії лейкемізації) діагностовано у 6 (25%) дітей, у яких у КМ знайшли від 5 до 17% лімфобластів L1-або L2-типу. У перебігу хвороби у 2 пацієнтів відбувся перехід ЛБЛ у ГЛЛ з відсотком лімфобластів 34 і 100%. Ураження ЦНС встановлено у 3 (12,5%) дітей: у 2 випадках за наявністю у спинномозковій рідині лімфобластів, а в 1 — після виявлення пухлинної інфільтрації в епідуральному просторі на рівні С6.

Результати клінічного та інструментального обстеження, дослідження аспіратів КМ та спинномозкової рідини стали підставою для діагностики клінічної стадії (поширення) ЛБЛ за класифікацією S.V. Murphy [11]. I і II стадії хвороби встановили відповідно в 1 (4,2%) і 2 (8,3%) дітей. III клінічну стадію виявили в 11 (45,8%), а IV — у 10 (41,7%) хворих на ЛБЛ (див. таблицю). Наявність загальних симптомів пухлинної інтоксикації (B-симптомів) відзначено у 11 (45,8%) пацієнтів.

На час встановлення діагнозу зміни показників ПК виявлено головним чином у дітей з ЛБЛ III–IV стадії. Нормохромну або гіпохромну анемію (концентрація гемоглобіну < 100 г/л) встановлено у 3 (12,5%) дітей. Лейкоцитоз (кількість лейкоцитів > $10 \times 10^9/\text{л}$) без бластемії відмічено також у 3 дітей. В 1 дитини із залученням КМ на фоні лейкопенії (кількість лейкоцитів $2,7 \times 10^9/\text{л}$) у ПК виявлено 8% лімфобластів типу L2. Тромбоцитопенію (кількість тромбоцитів < $150 \times 10^9/\text{л}$) відмічено у 3 хворих на ЛБЛ. У 1 пацієнта рівень тромбоцитів не перевищував $17 \times 10^9/\text{л}$, проте геморагічних проявів

не виявлено. У 8 осіб кількість тромбоцитів була в межах нормальних величин ($150\text{--}300 \times 10^9/\text{л}$), а у 13 перевищувала $300 \times 10^9/\text{л}$ ($302\text{--}722 \times 10^9/\text{л}$).

Цитологічна діагностика, крім обов'язкового аналізу пунктатів КМ і осаду клітин спинномозкової рідини, включала дослідження клітин відбитків біопсійного матеріалу (20 хворих) і осадів плевральної рідини (2). Виявлення у досліджуваному матеріалі однотипних клітин з бластною структурою хроматину та різної величини ядерцями, морфологічно подібних до лімфобластів при варіантах L1 або L2 ГЛЛ, було підставою припустити ЛБЛ. У 3 дітей діагноз ЛБЛ встановлено в результаті цитологічного дослідження осаду клітин плеврального ексудату (2 дітей з ураженням пухлинним процесом легень і плеври) та КМ (1 дитина з ранньою лейкемізацією ЛБЛ). Консультування цитологічних препаратів і цитохімічне дослідження клітин лімфоми (PAS-реакція, реакції на кислу неспецифічну естеразу і кислу фосфатазу) у 3 пацієнтів проведено у Референтній лабораторії імуноцитології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (професор Д.Ф. Глузман). За цитохімічними ознаками у 2 дітей встановлено T-клітинну і в 1 дитини — B-клітинну природу лімфобластів.

Гістологічне дослідження пухлинного субстрату, отриманого при біопсії ЛВ або утворів, здійснено у 21 дитини. Гістологічно ЛБЛ характеризувалася дифузною мономорфною проліферацією клітин середнього розміру з округлим або неправильним (конволютивним) ядром, гомогенним ніжним хроматином та малопримітними ядерцями, вузькою блідою цитоплазмою. Нерідко відмічали мітотичні фігури та апоптичні тільця, наявні зрілі лімфоцити, плазматичні клітини, окремі вогнища рідшого розміщення клітин.

Імунофенотиповий профіль клітин суспензії ЛВ (5), КМ (2), клітин осаду плеврального випоту (2) досліджено у 8 хворих на ЛБЛ. В 1 дитини одночасно досліджували клітини ЛВ і КМ. На основі аналізу антигенної структури мембрани бластних клітин досліджуваних субстратів T-клітинну ЛБЛ встановлено у 5 хворих дітей, B-клітинну — у 3 пацієнтів.

У всіх досліджених випадках, крім одного, на мембрані бластних клітин був представлений LCA (CD45), рівень експресії якого становив 86–97%. Підтвердженням T-клітинної природи лімфобластів було виявлення на їх поверхні антигенів CD3, CD2, CD5, CD7. Усі 5 випадків були CD4⁺CD8⁺. Рівень експонування B-клітинних маркерів був низьким (< 20%). Рецептори CD34 і CD10 виявляли на T-лімфобластах по одному випадку (у різних хворих). У 2 пацієнтів на мембрані пухлинних клітин констатували аберантну експресію мієлоїдних антигенів CD33 і CD13.

Імунофенотипові ознаки B-клітинної ЛБЛ встановлено у 3 хворих дітей. На поверхні B-лімфобластів виявляли антигени HLA-DR, CD19, у 2 випадках — CD20 і тільки в 1 хворого CD22 (> 70% позитивних

клітин). Слід зазначити, що неопластичні клітини у 2 пацієнтів мали фенотип CD34⁺ CD10⁺ CD38⁺, в 1 — CD34⁺ CD10⁺ CD38⁺ і ще у 2 — на В-лімфобластах відмічали коекспресію міелоїдних маркерів. Імуногістохімічне дослідження пухлинного субстрату виконано у 3 дітей (у 2 випадках кандидатом медичних наук Л.М. Захарцевою у відділенні патологічної анатомії Київської міської онкологічної лікарні, в 1 — за кордоном). У 2 пацієнтів, яким не проводили імуноцитологічне дослідження, встановлено В-клітинну ЛБЛ (імунофенотип субстратних клітин в 1-го — CD45⁺ CD19⁺ CD10⁺ CD3⁻ CD5⁻ CD6⁻ CD4⁻ CD8⁻, у 2-го — CD45⁺ CD20⁺). У 3-го хворого отримано імуногістохімічне підтвердження В-клітинної природи ЛБЛ (CD45⁺ сuCD20⁻ CD29⁻ CD79a⁺ CD3⁻ CD5⁻), яке було виявлено також при імуноцитологічному дослідженні.

Таким чином, за результатами імунофенотипових досліджень пухлини серед 10 пацієнтів у 5 дітей діагностовано Т-клітинну ЛБЛ і ще у 5 — В-клітинну ЛБЛ. Враховуючи повідомлення літератури [4, 19] про відмінності початкових клінічних проявів Т-клітинної і В-клітинної ЛБЛ у дітей, можна передбачити можливу Т-клітинну ЛБЛ ще у 5 хворих на основі первинного залучення ЛВ середостіння, яке може відображати тимчасове походження пухлини. Для В-клітинної ЛБЛ вважають характерними ураження лімфоїдної тканини глоткового кільця Вальдеєра, а також наявність пухлинних інфільтратів шкіри, які відмічали в 1 хворого, що може свідчити про В-клітинну ЛБЛ. Загалом, на основі імунофенотипових, цитохімічних ознак субстратних клітин і клінічних проявів у 11 дітей виявлено Т-клітинну і у 6 — В-клітинну ЛБЛ. У решти 7 дітей, які знаходилися на лікуванні до 1997 р., лінійність ЛБЛ не була з'ясована.

При первинному обстеженні у 18 дітей з ЛБЛ визначали активність ЛДГ. Медіана активності ЛДГ у хворих становила 339 Од/л (мінімум-максимум значень від 27 до 1259 Од/л) при референтних величинах (225–450) Од/л. У 6 (33%) дітей активність ЛДГ перевищувала нормальні показники.

ЛБЛ — другий за частотою варіант НХЛ у дітей після лімфоми Беркітта, причому її частота (30%) у загальній групі обстежених хворих на НФЛ співпадає з повідомленнями літератури [4, 19, 20]. Вона має агресивний перебіг і швидко прогресує, тому більше ніж 70% хворих (87,5% представлених пацієнтів) первинно звертаються до лікаря на III–IV стадії хвороби. За джерелами літератури, лімфобласти при ЛБЛ інфільтрують ЛВ, селезінку, екстранодальні тканини і можуть поширюватися на КМ і ЦНС. Масивне ураження лімфоїдної тканини призводить до порушень імунітету та виникнення опортуністичних інфекцій, а також до здавлювання сусідніх органів (компресійний синдром) [19].

Клінічна картина хвороби у представленій групі дітей відповідала описові у повідомленнях літератури [7, 14, 16, 19]: значне поширення процесу у лімфоїдній системі із залученням периферичних ЛВ,

ЛВ середостіння (у 41,7% хворих) та черевної порожнини (50%), селезінки. Серед екстранодальних проявів ЛБЛ треба відзначити пухлинну інфільтрацію легень і плеври з наявністю плевральних і перикардіальних ексудатів (у 20,8% пацієнтів), нирок (20,8%), кісток (20,8%), ЦНС (12,5%). До рідших екстранодальних локалізацій пухлини належать ураження шкіри і м'яких тканин (8,2%), грудної залози і кишок. Поширення процесу на КМ (лейкемізацію) відмічали у 25% дітей, проте тільки в 2 з них хвороба у своєму перебігу перейшла у В-лінійну ГЛЛ L2. Ці випадки підкреслюють як єдину біологічну природу ЛБЛ і ГЛЛ, так і свідчать про стабільність клінічних ознак ЛБЛ у більшості хворих як особливого прояву однієї пухлини — LBL/L за класифікацією ВООЗ [9], а також доводять необхідність дотримання прийнятих критеріїв розмежування ЛБЛ і ГЛЛ. Частина представлених хворих із визначеною лінійністю ЛБЛ дозволяє підтвердити спостереження інших авторів [16, 19], що для Т-клітинної ЛБЛ більш властиве ураження ЛВ середостіння з поширенням процесу на легені і плевру, а для В-клітинної — ураження шкіри та м'яких тканин.

Діагностика ЛБЛ ґрунтується, окрім клінічних ознак, на цитоморфологічних, гістоморфологічних та імунофенотипових дослідженнях: пухлинного субстрату [1, 3, 4, 6, 8, 15, 16, 19, 20]. Цитологічна оцінка субстратних клітин і виявлення у відбитках біопсійного матеріалу, осадах клітин ексудатів серозних порожнин, пунктатах КМ лімфобластів типу L1 або L2 посідає важливе місце в початковій, орієнтовній діагностиці ЛБЛ. Деякі автори вважають можливим у окремих хворих, за важкодоступності пухлини для біопсії, встановлювати остаточний діагноз ЛБЛ на основі цитологічного та імуноцитохімічного дослідження препаратів клітин з осадів патологічних ексудатів [2–4, 16], інші — переконані у необхідності гістологічного дослідження пухлинного субстрату в усіх випадках [19]. Дослідження пунктів ЛВ або пухлини за допомогою тонкої голки вважають малоінформативним методом діагностики [19]. Додаткове цитохімічне дослідження (пероксидаза, нафтол-AS-D-хлорацетатестераза, PAS-реакція, кисла фосфатаза, кисла неспецифічна естераза) дозволяє не тільки диференціювати лімфобласти від інших типів злоякісних клітин, але й розрізнити Т- і В-лімфобласти [2–4]. Більшості представлених хворим при початковій діагностиці хвороби проводили цитологічне дослідження відбитків біопсійного матеріалу/осадів клітин патологічних ексудатів/пунктів КМ, яке виявило лімфобласти L1 або L2. У 3 пацієнтів це разом з імуноцитохімічним дослідженням стало підставою для остаточного діагнозу ЛБЛ.

Гістологічна діагностика ЛБЛ, хоча і у більшості випадків не вважається складною [19], проте потребує відповідної кваліфікації патоморфолога [6]. При гістоморфологічній диференціальній діагностиці ЛБЛ слід брати до уваги атипові варіан-

ти лімфоми Беркітта, дифузну лімфому з великих В-клітин (DLBCL), рідкісні підтипи НХЛ у дітей (первинно медіастиальну DLBCL, ювенільну фолікулярну лімфому) [16] і особливо — неоплазії з «малих округлих синіх клітин», до яких належать саркома Юінга та примітивні нейроектодермальні пухлини (PNET). Цитологічні, цитохімічні та імунофенотипові диференційні ознаки останньої групи пухлин порівняно з ЛБЛ детально описані Д.Ф. Глузманом і співавторами [4], а гістологічні, імуногістохімічні та генетичні — М. Ozdermirli та співавторами [12, 13]. У представленій групі такі діагностичні труднощі виникли у дівчинки віком 1 рік, гістологічну картину препаратів з пухлинного утвору м'яких тканин шкіри якої різні патоморфологи оцінювали як нейробластома (пухлину з групи PNET), атипичну лімфому Беркітта, лімфому шкіри. Тільки цитологічне і цитохімічне дослідження відбитків пухлини та особливо імуногістохімічний аналіз (субстратні клітини були CD45⁺ cyCD20⁻ CD79a⁺ CD29⁻ CD3⁻ CD5⁻) дозволили встановити діагноз В-клітинної ЛБЛ. У літературі підкреслюють значні труднощі диференціальної діагностики саме В-лінійних ЛБЛ і особливо важливість у цьому стабільної експресії CD79a на В-лімфобластах, оскільки CD20 може бути відсутній на клітинах як при В-ЛБЛ, так і при саркомі Юінга [13]. Остаточо, у сумнівних випадках, вирішальне значення має виявлення специфічних для окремих варіантів НХЛ та інших пухлин хромосомних транслокацій [4, 13, 16].

Дослідження імунофенотипового профілю субстратних клітин — важлива частина діагностики ЛБЛ. Воно дозволяє встановити лімфоїдну природу цих клітин (CD45⁺) для того, щоб їх відрізнити від непластичних клітин іншого походження, а також визначити лінійну приналежність лімфобластів. Клітинам Т-лінійної ЛБЛ властивий імунофенотип незрілих Т-лімфоцитів, подібний до фенотипу лімфобластів при Т-клітинній ГЛЛ: cyCD3⁺, проте sCD3^{-/+}, CD2^{+/-}, CD5^{+/-}, CD7^{+/-}, CD4⁻ CD8⁻ або CD4⁺ CD8⁺, TdT⁺ CD34^{+/-}, CD10^{+/-}, CD1^{+/-}, pan-V⁻. Для бластних клітин при В-лінійній ЛБЛ характерний фенотип В-клітин попередників, як при В(B1-3)-ГЛЛ: CD 19⁺, CD10⁺, CD20^{+/-}, CD22^{+/-}, CD79a⁺, HLA-DR⁺, TdT⁺, CD34^{+/-}, sIg⁻, pan-T⁻ [3, 4, 6, 7, 15–19]. У досліджених випадках ЛБЛ імунофенотип субстратних клітин дозволив установити лінійність лімфобластів і був типовим для попередників Т- або В-лімфоцитів, як при ГЛЛ [5].

Цитогенетичні дослідження мають менше значення при ЛБЛ, оскільки для неї відсутні типові хромосомні аномалії, які краще вивчені при Т-клітинній ЛБЛ. Однак підкреслюється, що цитогістохімічне дослідження, зокрема визначення перебудов генів TCR і генів Ig, може бути корисним для диференціації ЛБЛ та інших неоплазій [4, 12, 16, 19]. У представленій групі хворих цитогенетичні дослідження не проводились.

З молекулярно-генетичними аномаліями пов'язують патогенез ЛБЛ. У третині випадків Т-клітинної ЛБЛ виявляють транслокації генів Т-клітинного рецептора (TCR), а саме: TCRα і TCRδ на хромосомі 14q11.2, локусу TCRβ на 7q35 та TCRγ у зоні 7p14–15, а також інші невідповідні хромосомні транслокації [4, 9, 10, 13, 16, 18]. У результаті цих транслокацій відбувається переміщення промоторів і енансерів TCR до різних транскрипційних факторів, як-от MYC (8q24.12), HOX11/TLX1 (10q24), TAL1/SCL (1p32), TAL2 (7q35), LYLI (19p13), RBTN1/TTG1 (11p15) і RBTN2/TTG2 (11p13), рівень експресії яких у тимоцитах-попередниках підвищується, що призводить до порушень процесів їх дозрівання і проліферації. Встановлено відмінності розладів у геномі між Т-клітинною ЛБЛ та Т-клітинною ГЛЛ, хоча молекулярно-генетичний патогенез Т-ЛБЛ залишається неясним [18]. При В-клітинній ЛБЛ не відзначено характерних молекулярно-генетичних аномалій. Відмічають t(1;19)(q23;p13.3) та деякі інші транслокації, які виявляють також при В-ГЛЛ і мають погане прогностичне значення [4, 14].

ВИСНОВКИ

1. ЛБЛ — другий за частотою (30%) варіант НХЛ у дітей, має окреслені клінічні, морфологічні та імунофенотипові ознаки. До клінічних проявів ЛБЛ належать: швидкий перебіг, наявність множинної нодальної (ураження периферичних ЛВ, ЛВ середостіння та черевної порожнини) та екстранодальної (легені і плевра, нирки, кістки, ЦНС, шкіра) локалізації пухлинного процесу, поширення на КМ (у 25% дітей).

2. Діагноз ЛБЛ ґрунтується на цитоморфологічних і гістоморфологічних дослідженнях неопластичного субстрату (біопсія уражених ЛВ або пухлинних утворів, відбитки біопсійного матеріалу, осадки клітин патологічних ексудатів, пунктати КМ). Цитологічне виявлення лімфобластів типу L1 або L2 за класифікацією FAB є підставою для орієнтовної або остаточної діагностики ЛБЛ. Гістологічна картина ЛБЛ досить характерна, але у деяких випадках необхідна диференціація з саркомою Юінга і примітивними нейроектодермальними пухлинами (PNET), до яких належить нейробластома.

3. Імуноцитогістохімічне дослідження пухлинних клітин — необхідний етап діагностики ЛБЛ, який дозволяє відрізнити їх від неопластичних клітин іншого походження, а також визначити лінійну приналежність (Т або В) субстратних лімфобластів. За імунофенотиповим профілем вони являють собою незрілі Т- або В-клітини попередники з аналогічними імунофенотиповими ознаками, як бластні клітини при Т- або В-клітинній ГЛЛ.

4. Т- і В-клітинна ЛБЛ характеризується різноманітними хромосомними перебудовами, до яких часто залучені гени TCR або легких та важких ланцюгів Ig. Хромосомні транслокації при ЛБЛ мають значення для її диференціальної діагностики з іншими неоплазіями та іншими варіантами НХЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воробьев АИ, Кременецкая АМ. Атлас: Опухоли лимфатической системы. Москва: НЬЮДИАМЕД, 2007. 294 с.
2. Глузман ДФ, Абраменко ИВ, Скляренко ЛМ и др. Иммуноцитохимическая диагностика злокачественных экссудатов. Киев: Наук, думка, 1993. 174 с.
3. Глузман ДФ, Надгорная ВА, Скляренко ЛМ и др. Цитологические варианты неходжкинских лимфом у детей. Онкология 2005; 7 (4): 320–5.
4. Глузман ДФ, Скляренко ЛМ, Надгорная ВА и др. Иммуноцитохимическая диагностика опухолей кроветворной и лимфоидной тканей у детей. Киев: ДИА, 2005. 216 с.
5. Логінський ВЄ, Лебедь ГБ, Дорощ ОІ та ін. Імунофенотипічна діагностика гострої лімфобластної лейкемії у дітей. Онкологія 2002; 4 (4): 256–8.
6. Самочатова ЕВ, Островская АВ, Карачунский АИ и др. Значение верификации варианта неходжкинских лимфом у детей для эффективности лечения по современным протоколам. Гематол и трансфузиол 2000; 45 (6): 9–14.
7. Belgaumi AF, Al-Kofide A, Sabboh R, et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma (PBL) in children: pattern of presentation and outcome. J Egyptian Nat Cancer Inst 2005; 17 (1): 15–9.
8. Grenzbach J, Schrappe M, Ludwig W-D, et al. Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy. Ann Haematol 2001; 80 (3): 873–6.
9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplasms of hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting – Airlie House, Virginia, November, 1977. Hematol J 2000; 1: 53–66.
10. Hyjek E, Chadburn A, Liu YF, et al. BCL-6 protein is expressed in precursor T-cell lymphoblastic lymphoma and in prenatal and postnatal thymus. Blood 2001; 97 (1): 270–6.
11. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment in non-Hodgkin's lymphoma: dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol 1980; 7: 332–9.
12. Ozdemirli M, Fanburg-Smith JC, Hartmann DP, et al. Precursor B-lymphoblastic lymphoma presenting as a solitary bone tumor and mimicking Ewing's sarcoma: a report of four cases and review of the literature. J Surg Patol 1998; 22 (7): 795–804.
13. Ozdemirli M, Fanburg-Smith JC, Hartmann DP, et al. Differentiating lymphoblastic lymphoma and Ewing's sarcoma: Lymphocyte markers and gene rearrangement. Mod Pathol 2001; 14 (11): 1175–82.
14. Pui C-H, Schrappe M, Ribeiro RC, et al. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. Hematology ASH Educ Progr Book 2004; 1: 118.
15. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM Group report. Blood 2000; 95 (2): 416–21.
16. Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. Hematology ASH Educ Progr Book 2007; 1: 285.

17. Sandlund JT. Should adolescents with NHL be treated as old children or young adults? Hematology ASH Educ Progr Book 2007; 1: 297.

18. Smock KJ, Nelson M, Tripp SR, et al. Characterization of childhood precursor T-lymphoblastic lymphoma by immunophenotyping and fluorescent *in situ* hybridization: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2008; 51 (4): 489–94.

19. Tuscano JM, Wun T, Wang SE. Lymphoma, lymphoblastic (Last updated: (Oct 1, 2008). http://www.emedicine.com/med/hemoStemCells_and_Disorders.htm.

20. Wright D, McKeever P, Carter R. Childhood non-Hodgkin lymphomas in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study Group. J Clin Pathol 1997; 50: 128–34.

CLINICAL, MORFOLOGICAL AND IMMUNOPHENOTYPIC CHARACTERIZATION OF LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA IN CHILDREN

V.E. Loginsky, O.I. Kozlova, R.S. Polishchuk, G.B. Lebed', I.P. Cymbaliuk-Voloshyn, O.L. Dorosh, O.O. Shalay, O.O. Troyanovska, L.L. Skoropad, O.I. Stepaniuk, O.I. Kupchak

Summary. We analyzed clinical symptoms and features of the malignant cells in 24 children suffering from lymphoblastic lymphoma (LBL). Rapid aggressive course of the disease, high incidence of the nodal (in 87% of the patients, lesion of mediastinum in 42%) and extranodal manifestations with the compression syndrome, bone marrow involvement (25%), presence of the malignant effusions was observed. Diagnosis of LBL is based on the findings of tumor substrate histological research. The detection of L1 or L2 lymphoblasts in the affected tissue imprints, in the bone marrow, in effusions or in spinal fluid is of complementary meaning. By the immunophenotypic features malignant cells in LBL are similar to lymphoblasts in acute lymphoblastic leukaemia, which allows to separate LBL from T- or B-precursor cells.

Key Words: childhood non-Hodgkin lymphoma, lymphoblastic lymphoma, lymphoblasts, morphology, immunophenotypic diagnostics.

Адреса для листування:

Логінський В.Є.
79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»