

EUROPEAN JOURNAL OF
MOLECULAR MEDICINE



European Journal of Molecular medicine

Volume 4, No.6, December 2024

Internet address: <http://ejournals.id/index.php/EJMM/issue/archive>

E-mail: info@ejournals.id

Published by ejournals PVT LTD

DOI prefix: 10.52325

Issued Bimonthly

Potsdamer Straße 170, 10784 Berlin, Germany

Requirements for the authors.

The manuscript authors must provide reliable results of the work done, as well as an objective judgment on the significance of the study. The data underlying the work should be presented accurately, without errors. The work should contain enough details and bibliographic references for possible reproduction. False or knowingly erroneous statements are perceived as unethical behavior and unacceptable.

Authors should make sure that the original work is submitted and, if other authors' works or claims are used, provide appropriate bibliographic references or citations. Plagiarism can exist in many forms - from representing someone else's work as copyright to copying or paraphrasing significant parts of another's work without attribution, as well as claiming one's rights to the results of another's research. Plagiarism in all forms constitutes unethical acts and is unacceptable. Responsibility for plagiarism is entirely on the shoulders of the authors.

Significant errors in published works. If the author detects significant errors or inaccuracies in the publication, the author must inform the editor of the journal or the publisher about this and interact with them in order to remove the publication as soon as possible or correct errors. If the editor or publisher has received information from a third party that the publication contains significant errors, the author must withdraw the work or correct the errors as soon as possible.

OPEN ACCESS

Copyright © 2024 by Thematics Journals of Applied Sciences

CHIEF EDITOR

Serikuly Zhandos PhD,

Associate Professor, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

EDITORIAL BOARD

Bob Anderson

ImmusanT, *USA*

Marco Bruno

Erasmus Medical Center,
The Netherlands

Antoni Castells

Hospital Clinic
Barcelona, Spain

Giacomo Caio

University of Ferrara, *Italy*

Michael Farthing

St George's Hospital Medical
School, *UK*

Carmelo Scarpignato

University of Parma,
Italy

Geriatric Medicine

Ian Cameron

The University of Sydney,
Australia

Sutthichai Jitapunkul

Chulalongkorn University,
Thailand

Juulia Jylhävä

Karolinska Institute, *Sweden*

Kenneth Rockwood

Dalhousie University,
Canada

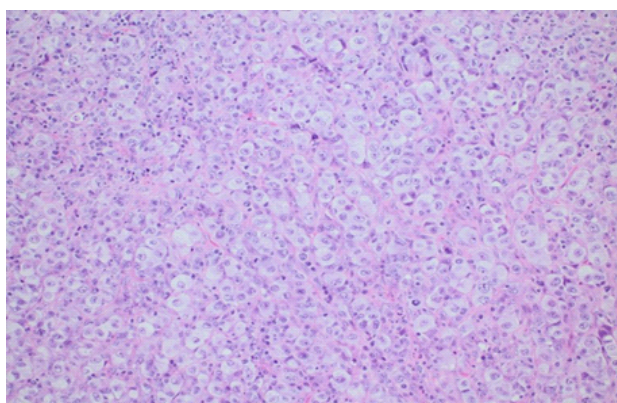
КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ НХЛ У ДЕТЕЙ**Липартия М.Г.,****Ашурова Д.Т.,****Каримов Х.Я.**

Ташкентский педиатрический медицинский институт

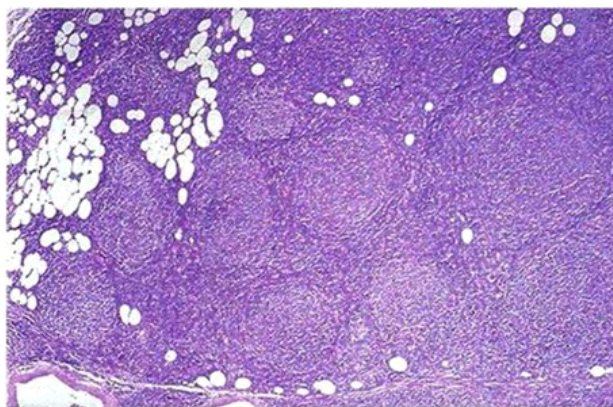
Введение: в настоящее время используют классификацию ВОЗ 2008 года основанную на иммунологических, цитогенетических, молекулярно-биологических изменениях в тканях, а также клинической картине НХЛ. При этом различают более 60 вариантов НХЛ, а характерными для детей являются: Т- и В-лимфобластные лимфомы (Т- и В-ЛБЛ), лимфома Беркитта (ЛБ), диффузная В-крупно-клеточная лимфома (В-ККЛ), первичная медиастинальная (тимическая) В-крупно-клеточная лимфома (МВКЛ) и анапластическая крупно-клеточная лимфома (АККЛ). Также имеются лимфомы, которые встречаются очень редко (МАЛТ, НК/Т).

Исходя из существующей классификации с целью определения варианта лимфомы были изучены цитологические данные 122 (96,8%) больных. Число больных Т- и В- ЛБЛ составило - 41 (32,5%), цитологически у них выявлялись бластные клетки лимфоидной природы, имеющие различные размеры, с высоким ядерно-цитоплазматическим индексом, расположение ядер было центральным или эксцентричным, по форме они имели округлую либо овальную форму с базофильной цитоплазмой и сетчатым хроматином ядра.

Морфологический вариант по FAB-классификации по строению и форме соответствовал лимфобластам типа L-1 - 75% или L-2 - 25% (рис. 3.16 и 3.17). Учитывая то, что В-клеточные лимфомы в детском возрасте обычно бывают представлены генерализованной формой которых является В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, морфологическая его классификация проведена по FAB-классификации, учитывая наличие бластных клеток, морфология которых соответствовала по описаниям L-1 и L-2 (рис. 1 и 2)

**Рис. 1.**

Цитологическое исследование опухолевого очага при ЛБЛ. Лимфобластный тип L-1, ув. 100



**Рис. 2. Цитологическое исследование опухолевого очага при ЛБЛ.
Лимфобластный тип L-2, ув.100**

У 11 (26,8%) больных при гистологическом исследовании выявляется нарушение нормальной структуры ткани пораженных лимфоузлов, из-за развивающейся диффузной пролиферации бластных клеток. Опухолевый субстрат представлен лимфобластами различных размеров от мелких, до средних с высоким ядерно-цитоплазматическим индексом (ЯЦИ). При наличии большого числа макрофагов в гистологических срезах можно было видеть картину "звездного неба", характерный признак лимфомы Беркитта (рис. 3)

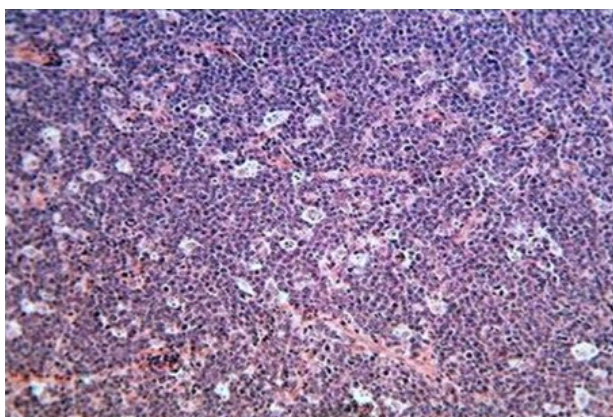
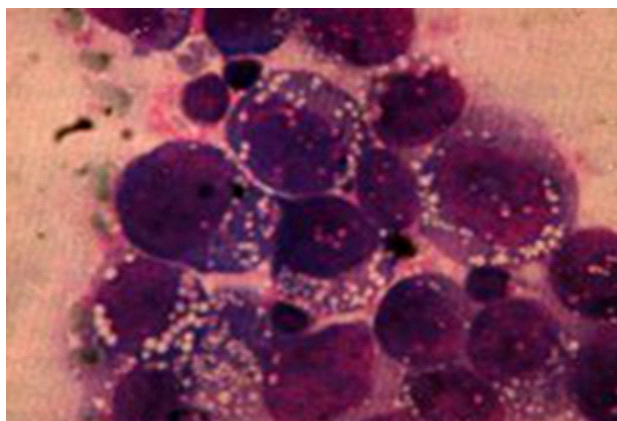


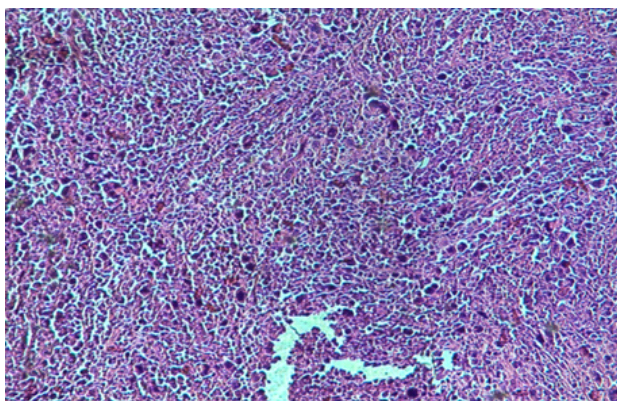
Рис. 3. Гистологическое исследование больных с ЛБЛ, ув. X400

Анализ цитологических пунктатов пораженных органов или мазков у 29 (23,0%) больных с ЛБ показал наличие лимфобластов типа L-3, которые имели средние размеры и высокий ЯЦИ. Цитоплазма имела интенсивно-базофильную окраску с наличием вакуолей и диффузно-хроматизированным ядром (рис. 4.4).

У 33 (26,1%) пациентов с ДВКЛ при цитоморфологическом исследовании обнаруживались клетки гигантских размеров, схожие с клетками при АККЛ, при этом они характеризовались значительным атипизмом и полиморфизмом, цитоплазма имела небольшой ободок с характерным базофильным окрашиванием, причем в опухолевых клетках она была более выраженной, в некоторых клетках отмечалось более двух ядер с мелкодисперсным хроматином, иногда некоторые мазки содержали клетки схожие с Ходжкинскими, имеющими крупные ядра (рис. 4.5), что является объяснимым, учитывая особенности, характерные для НХЛ у детей - чрезвычайное разнообразие морфоиммунологических вариантов, несмотря на общее происхождение из лимфоидной ткани.



**Рис. 4. Цитологическое исследование опухолевого очага при ЛБ.
Лимфобластный тип L-3, ув.1000х**



**Рис. 5. Цитологическое исследование опухолевого очага при ДВКЛ.
Клеточный полиморфизм с крупно-ядерными клетками и различным числом
нуклеол, ув.400х**

Гистологическое исследование больным проведено 26 (78,7%) с ДВКЛ, при котором встречался наиболее часто центробластный тип - 19 (57,5%), при этом отмечался выраженный полиморфизм клеток с наличием узкой базофильной цитоплазмой с овальным ядром и нежным хроматином. Число митозов было немногочисленным, проявлялся единичный апоптоз (рис. 4.6)

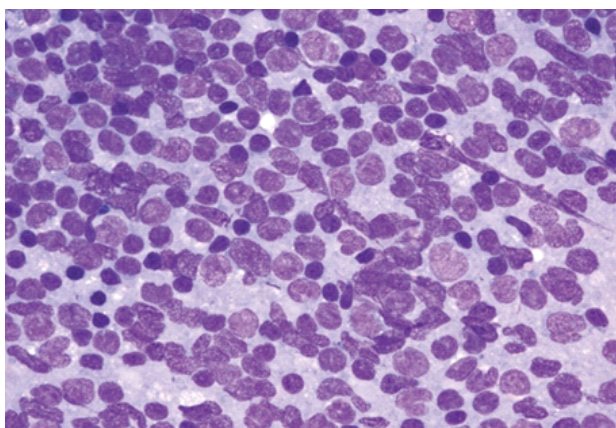


Рис. 6. Центробластный ДВКЛ, ув. x 1000

Иммунобластный вариант ДВКЛ встречался у 2 (6,0%), он характеризовался наличием крупных клеток с выраженной базофильной цитоплазмой, округленными ядрами и нуклеолой, расположенной в центре. Отмечался выраженный полиморфизм клеток, представленный иммунобластами (рис. 4.7).

Т-гистиоцитарный вариант верифицирован у 3 (9,0%) больных, который характеризовался выраженной Т-клеточной и гистиоцитарной инфильтрацией с небольшим числом опухолевых клеток, разных размеров с наличием нуклеол (рис. 8)

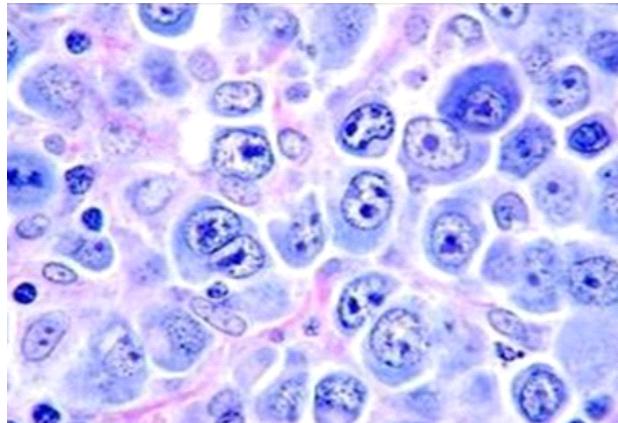


Рис. 7. Иммунобластный вариант ДВКЛ, ув. x 1000

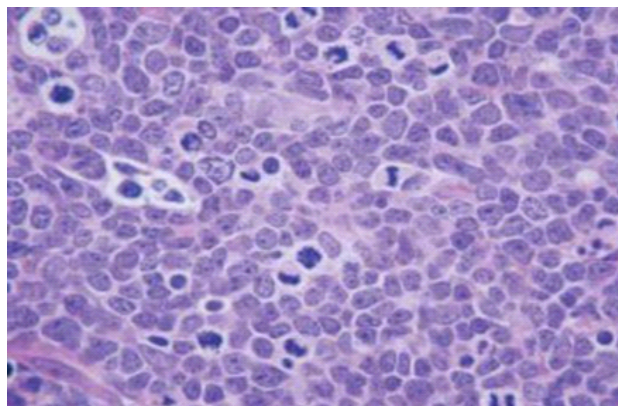


Рис. 8. Т-гистиоцитарный вариант ДВКЛ, высокая пролиферация, ув. x 1000

Анапластический вариант опухоли, верификация которого проводится на основании иммунологических исследований, встречался у 2 (16,6%) больных, гистологическая картина характеризовалась наличием крупных и гигантских клеток, окруженных базальной цитоплазмой и плеоморфными ядрами с обильной опухолевой инфильтрацией синусов л/у (рис. 9)

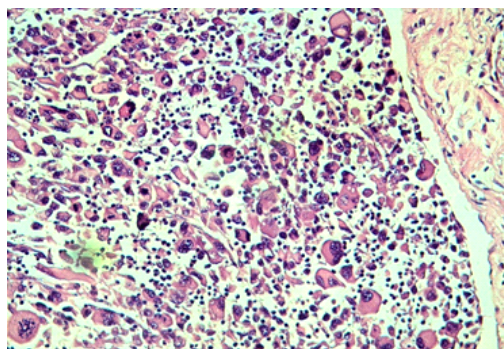


Рис. 9. Гистологическое исследование опухолевого очага при АККЛ. ув. x400

Цитоморфологическое исследование у больных с АККЛ - 12 (9,5%), характеризовалась также наличием атипизма и полиморфизма клеток имеющих разного размера ядра, от средних до крупных, различной формы - округлые,

подковообразные, с центральным и эксцентричным расположением, нуклеолами разнокалиберных размеров, выраженной цитоплазмой, с синим или светло-синим окрашиванием, в некоторых случаях с зонами окооядерного просветления.

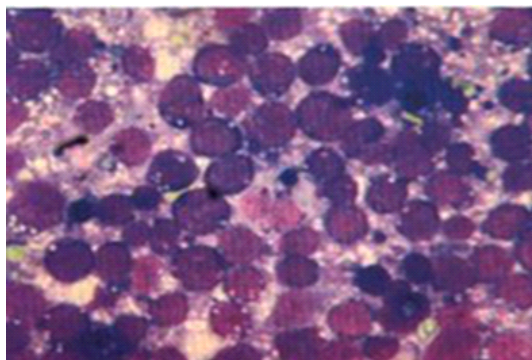


Рис. 10. Цитологическое исследование опухолевого очага при АККЛ. Лимфоидные клетки с крупными и средними размерами, ув. х 1000.

АККЛ вариант при гистологическом исследовании, выполненном у 11 (91,6%) больных характеризовалась различными вариантами: мелкоклеточный - 2 (16,6%), который характеризовался преимущественно одноядерными клетками, средних размеров, полиморфно-ядерными с конденсированным хроматином (рис. 11)

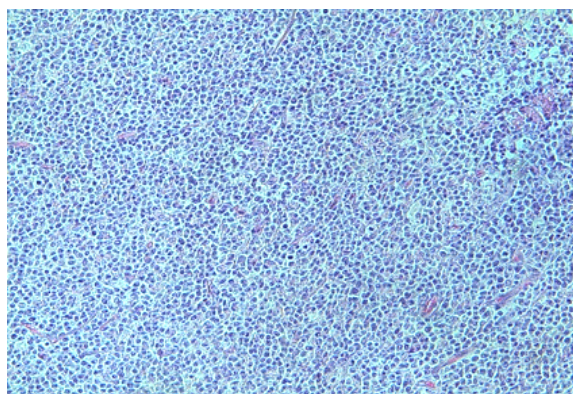


Рис. 11. Мелкоклеточный вариант АККЛ, ув. х 100

Кроме мелкоклеточного варианта у 4 (33,3%) больных встречался лимфогистиоцитарный вариант, при котором характерным было наличие клеток с обильной эозинофильной инфильтрацией, округлым ядром с чередованием большого числа опухолевых клеток и клеток микроокружения (рис. 4.12)

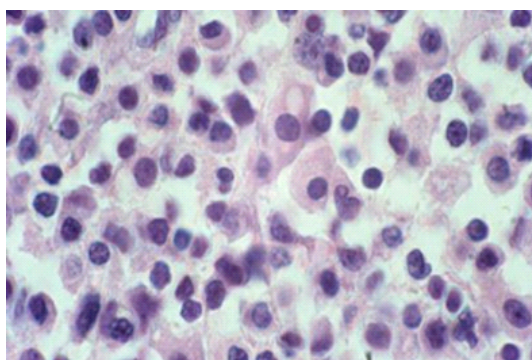


Рис. 12. Лимфогистиоцитарный вариант АККЛ ув. х 1000

У 5 (41,6%) определялся классический тип опухоли, при этом в л/у полностью отсутствовал клеточный рисунок за счет диффузной инфильтрации опухолевыми

клетками, в некоторых случаях отмечалось их скопление внутри синусов либо в паракортикальном слое. Опухолевые клетки были представлены крупными, разнообразным по форме ядрами (подковообразные, лопасные) с эксцентрично расположенными тонкодисперсным хроматином, большим числом нуклеол, умеренно выраженной светлой цитоплазмой (рис. 13).

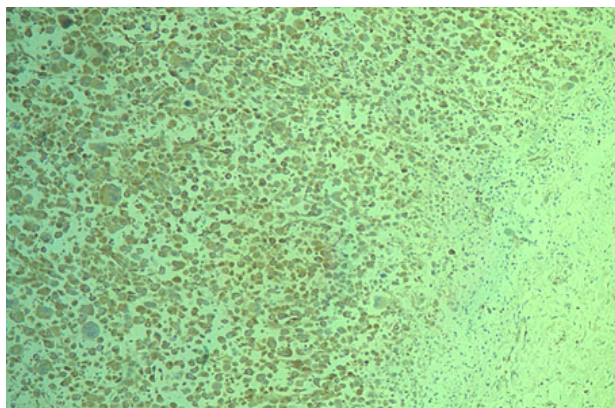


Рис. 13. Классический вариант АККЛ, ув. x 200

Таким образом, морфологическая картина АККЛ характеризуется частичным или полным исчезновением нормальной структуры ткани, имеет диффузный тип роста, в частности представленная скоплением опухолевых клеток, расположенных паракортикально в синусах л/у, с очагами некрозов и активного митоза.

Диагноз НХЛ подтверждался иммунологически, с использованием ИФА-метода при этом использовались антитела маркеров клеток-предшественников Т- и В-клеток и др.

Проведенные иммунологические исследования в группе больных В-ЛБЛ выявили, характерную экспрессию HLA-DR, CD38, CD10, CD19, у большей части больных 17 (94,4%), CD34 - у 7 (38,8%), Т-клеточные маркеры не определялись.

У больных с Т-ЛБЛ отмечалась повышенная экспрессия CD7 и CD95. По уровню CD1a Т-ЛБЛ подразделяют на кортикальный CD1a+ и медуллярный типы дифференцировки, при котором у 12 (52,1%) выявлен CD1a свидетельствующий о преобладании Т-ЛБЛ состоящих из клеток кортикального происхождения. CD2 маркеры отмечались у 16 (69,5%), CD3 - 10 (43,4%), CD4 и CD8, соответственно в 11 (47,8%) и 12 (52,1%) случаях.

Следует отметить, наличие экспрессии CD10 встречалось у 10 (43,4%), а HLA-DR - у 6 (26,1%), хотя они являются маркерами В-ЛБЛ.

Имунофенотип ЛБ характеризовался наличием следующих маркеров: CD19, CD20, CD22, HLA-DR - 100%; CD37, CD38, CD10, sIgM, TCL1 - 97%; нехарактерными были наличие следующих маркеров: CD21, CD23, CD44, Bcl-2, пролиферативная активность по Ki-67 составил 100% (рис. 4.14).

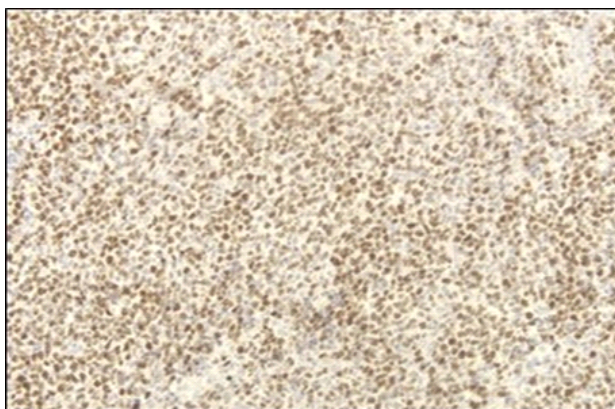


Рис. 14. Экспрессия маркера Ki-67 при ЛБ, ИГХ x 100

Для ДВКЛ пролиферативная активность по Ki-67 была ниже, чем у больных с ЛБ и составила 65-85%, отмечалась активация CD37 и CD38, CD10 выявлен в 13 (39,3%) случаях. Экспрессия маркеров имеет свои различия в зависимости от морфологических типов ДВКЛ, при выраженном Т-гистиоцитарном варианте определяется повышенная экспрессия Vcl-6, при этом Vcl-2 не обнаруживается.

У больных с АККЛ отмечалась 100% реакция с маркером CD30+ (рис. 4.15), но при этом характерным явилось отсутствие маркеров В-клеток (CD19, CD20, CD22, CD68 (гистиоциты)).

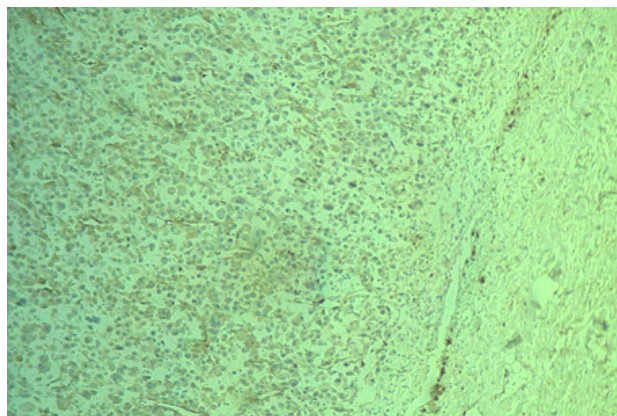


Рис. 15. Экспрессия антигена CD30 у больных с АККЛ. ИФА x 100

У 50% больных отмечалась повышенная экспрессия антигена CD45, HLA-DR. Пролиферативная активность АККЛ по маркеру Ki-67 составила 70%.

Вывод: Проведение цитоморфологических и гистологических исследований позволяет правильно и наиболее точно поставить диагноз, так как от этого зависит в дальнейшем судьба и прогноз, а также планируемая тактика лечения больных детей с НХЛ.

Список использованной литературы:

- 1.Слимань, М. А., Жаботин, В. П. (2020). Дифференциальная диагностика неходжкинских лимфом у детей. *Журнал детской онкологии*, 3(45), 56-64.
- 2.Петрова, Е. В., Иванов, С. Н., Кузнецова, Л. А. (2019). Иммунологические параметры при неходжкинских лимфомах у подростков. *Гематология и Кроветворная Система*, 12(4), 123-130.
- 3.Смирнова, Т. А., Орлова, Н. В. (2021). Современные подходы к лечению неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы. *Онкология и Радиология*, 8(2), 98-105.
- 4.Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., et al. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375-2390. DOI:10.1182/blood-2016-03-733408 (<https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-733408>)
- 5.Zelenetz, A. D., et al. (2018). Non-Hodgkin Lymphoma, Version 5.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(6), 759-793. DOI:10.6004/jnccn.2018.0020 (<https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0020>)
- 6.Habermann, T. M., et al. (2013). Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*, 381(9863), 1941-1952. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61262-7 ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61262-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61262-7))
- 7.Gooden, B. C., et al. (2010). Worldwide classification of non-Hodgkin lymphoma for epidemiologic studies: a report from the International Agency for Research on Cancer. *Blood*, 116(14), 2785-2800. DOI:10.1182/blood-2009-10-245682 (<https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-245682>)
- 8.Staudt, L. M. (2010). Genetic lesions of activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 28(6), 940-947. DOI:10.1200/JCO.2009.24.1345 (<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1345>)
- 9.Иванова, А. Н. (2022). Дифференциальная диагностика неходжкинских лимфом у детей на основе иммуногистохимических маркеров. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва: Московский государственный медико-стоматологический университет.