Филоненко Татьяна Григорьевна [1], Федотов Василий Владимирович [2], Мневец Руслан Александрович [2]

[1] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского", Медицинская академия им. С. И. Георгиевского (Симферополь), кафедра патологической анатомии с секционным курсом, доцент, к. м. н.
[2] ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского", Медицинская академия им. С. И. Георгиевского (Симферополь)
Эл. почта: tanya_fil@mail.ru

Особенности дифференциальной патоморфологической диагностики первичной лимфомы печени

Аннотация. В статье описаны современные научные взгляды на особенности дифференциальной диагностики первичной лимфомы печени на примере клинического случая. Данная патология характеризуются клинической картиной, сходной с другими поражениями печени, что наряду с редкой встречаемостью усложняет их диагностику и может являться причиной выбора несоответствующей лечебной тактики и приводить к летальному исходу. Таким образом, верификация первичных лимфом печени представляет особую важность, поскольку она позволяет выбирать эффективные подходы к лечению данных опухолей. При разборе клинического случая представленных данных клинической картины и современных методов медицинской визуализации оказалось недостаточно для дифференциальной диагностики. Установить болезнь позволило иммуногистохимическое исследование, которому принадлежит одна из ведущих ролей в диагностике неходжкинских лимфом. Представленная статья призвана обратить внимание онкологов на необходимость не только клинического и инструментального, но и иммуноморфологического метода исследования при заболеваниях печени.

Ключевые слова: Неходжкинская лимфома, печень, иммуногистохимия, клинический случай

Изучение морфогенетических особенностей лимфом как базовый подход в их диагностике является важной задачей современной медицины. Особый интерес среди этих опухолей представляет первичная лимфома печени (ПЛП) – тяжело диагностируемое лимфопролиферативное заболевание, при котором опухоль ограничена пределами печени при отсутствии вовлечения селезенки, лимфатических узлов, костного мозга и других лимфоидных органов. В клинической практике вторичное поражение печени (например, при генерализованных формах лимфомы и лимфогранулематозе) не является редкостью, в то время как первичная лимфома печени составляет не более 0,016% от всех лимфатических опухолей, что соответствует 0,4% от всех экстранодальных лимфом. На сегодняшний день в научной литературе описано около 200 случаев первичной лимфомы печени, в большинстве из них трудности диагностики приводили к смерти пациентов, что делает актуальным изучение верификации данных заболеваний [1–**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Как известно, вовлечение печени в патогенез лимфопролиферативного процесса отмечается приблизительно у 70% больных и свидетельствует о IV стадии заболевания. Таким образом, генерализованные формы лимфом почти всегда сопровождаются вторичным поражением печени. Следует отметить, что на

морфогенетическом уровне от данного вида опухолей существенно отличается первичная лимфома печени.

Гистологически это крупноклеточная В-, реже Т-клеточная неходжкинская лимфома, что принципиально отличает данный вид опухолей от генерализованных форм лимфом с сочетанным поражением печени, что, соответственно, требует качественно иного подхода к лечению этих состояний. У 60% больных такая лимфома имеет вид солидной опухоли, у 35% она представлена множественными узлами и у 5% диффузно поражает печень. Также встречаются ПЛП низкой степени злокачественности – MALT-лимфомы с фокусами эпителиального поражения, вовлекающего эпителий желчных протоков [5].

Особенностью эпидемиологии ПЛП является значительный рост заболеваемости (по всей видимости, в связи с повышением точности гистологической диагностики, продолжающимся ростом встречаемости иммунодефицитных состояний, широким применением иммуногистохимических методик, изменением классификации лимфом и принципов регистрации заболеваемости). Встречается эта редкая опухоль в два раза чаще у мужчин, чем у женщин, при этом средний возраст больных составляет 50 лет; выживаемость до трех лет – у 30% пациентов.

К наиболее значимым факторам риска развития ПЛП, как и других неходжкинских лимфом, относят иммуносупрессивные состояния, инфицирование вирусами иммунодефицита человека, гепатита В и С, коинфекцию вирусом Эпштейна-Барр, увеличение количества В-клеточных инфильтратов в костном мозге или в печени и синдром Шегрена. Предполагается, что в случаях развития ПЛП вирусного происхождения в основе патогенеза лежит длительная антигенная стимуляция, что наряду с падением иммунной реактивности, приводит к нарушению регуляции роста и развитию злокачественного лимфопролиферативного заболевания [2, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 6–8].

Известно, что симптомы и клинические проявления ПЛП не являются патогномоничными. Кроме того, в большинстве случаев даже методы ультразвуковой диагностики и компьютерной томографии способны выявлять только неспецифическое объемное образование в печени, что не позволяет осуществить адекватную дифференциальную диагностику этой болезни – как следствие, истинный диагноз заключается либо во время операции, либо во время исследования секционного материала [9]. На сегодняшний день единственным методом, который достоверно может подтвердить этот диагноз, является исследование биоптата печени.

Однако в ряде случаев даже при гистологическом исследовании за счет выявляемого распространенного геморрагического некроза поначалу можно ошибочно заподозрить карциному, хронический гепатит, синдром Бадда-Киари. В связи с этим важным является такой диагностический признак, как сочетанное наличие распада инфильтрата и нормального уровня альфа-фетопротеина при ПЛП [2, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**–10].

При этом макроскопически опухоль имеет узловой или диффузный характер роста, в котором лимфоидные клетки распространяются в паренхиму печени. Микроскопически ткань состоит из атипичных клеток с небольшим объемом базофильной цитоплазмы, большого ядра, измененной ядерной мембраной и несколькими крупными ядрышками [11].

В то же время, помимо гистологического исследования, проводится иммунофенотипирование опухоли, что дает возможность оценить экспонирование антигенов с учетом морфологических признаков, а также работать с фиксированной и архивной тканью. При этом общая цель иммуногистохимического исследования – это определение линейной принадлежности опухоли (В- или Т-клеточной), а также

уровня нарушения клеточной дифференцировки и сродства опухолевой ткани определенной топографоанатомической зоне. Этот метод исследования рассматривается как наиболее высокоинформативный компонент комплексной диагностики [12].

Так, иммунологически опухоли демонстрируют реактивность по такими маркерам, как CD45, CD20, CD79a, а также по поддерживающим популяции лимфомных клеток BCL6, Ki-67 и BCL2, CA 19.9, Vimentin.

Дифференциальная диагностика ПЛП сводится к исключению других патологических состояний, сходных по клинической картине с этим заболеванием. К таковым, прежде всего, относят миело-лимфопролиферативный процесс в печени. В пользу постановки этого диагноза может говорить характерная акустическая картина печени, наличие лимфоцитопении, лейкоцитоза, лихорадки. Для этой патологии, как и для ПЛП, характерны нормальные уровни ракового эмбрионального антигена и α-фетопротеина, поэтому только сочетанное исследование биопсийного материала с изучением экспрессии маркеров может исключить этот диагноз в пользу первичной лимфомы печени.

Вторым предположительным диагнозом может быть гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Ошибочная постановка этого диагноза при ПЛП может быть связана с длительностью течения хронического вирусного гепатита С, который в ряде случаев может трансформироваться в ГЦК. Однако при этом заболевании имеет место повышение α-фетопротеина, увеличенная скорость оседания эритроцитов, что наряду с иммуногистохимическими особенностями, отличает эту болезнь от ПЛП.

Схожую с ПЛП клиническую картину имеют и вторичные (метастатические) поражения печени и селезенки. Аргументами в сторону постановки этих диагнозов можно считать появление множественных очаговых изменений печени на сонограмме и компьютерной томограмме, а также положительная реакция на маркер CA 19.9. Наличие последнего зачастую наталкивает врачей на предположения о вторичных поражениях печени, хотя на самом деле оно характерно и для ПЛП. В связи с этим при обнаружении данной детерминанты необходимо тщательное проведение поиска первичного очага путем ревизии органов брюшной полости и малого таза, – в случае отсутствия патологических изменений данный предположительный диагноз необходимо исключать в пользу первичной опухоли печени.

Наконец, еще одной группой диагнозов, которую нередко ошибочно заключают при ПЛП, являются множественные абсцессы печени. Изначально это заболевание исключить непросто в силу выраженных признаков системного воспалительного ответа в виде лихорадки, лейкоцитоза с палочкоядерным сдвигом, повышения уровня С-реактивного белка, а также нечеткости и гипоэхогенности очагов в ткани печени. Однако против этого предположения должно свидетельствовать отсутствие прогрессирования в акустической картине, нарастание размеров предполагаемых очагов абсцедирования, наличие специфичного для ПЛП комплекса маркеров, обнаруживаемых иммуногистохимическими методами [2].

ПЛП имеет характерную иммуногистохимическую панель (негативные реакции PanCK AE1/AE3, S100, Tdt, CD5 и по миелопероксидазе, а также позитивные реакции CD45, Vimentin и CD20). Данные результаты позволяют исключить эпителиальную опухоль, меланому и лейкоз, что, наряду с отсутствием патологии лимфатических узлов грудной и брюшной полостей, позволяет исключить все сходные предположительные диагнозы в пользу первичной лимфомы печени.

Заключение. Первичная лимфома печени представляет собой редкое и, наряду с этим, опасное онкологическое заболевание, которым в практическом здравоохранении зачастую пренебрегают при дифференциально-диагностическом

поиске. Указанный поиск является сложным и комплексным и должен учитывать как симптоматические и инструментальные данные, так и результаты иммуноморфологических исследований печени. При этом верификация первичной лимфомы печени в подавляющем большинстве случаев осуществляется с помощью иммуногистохимического исследования по специфическому сочетанию экспрессии маркеров.

Ссылки на источники

1. Звонков Е. Е. Первичные лимфатические опухоли печени. Атлас опухолей лимфатической системы / под ред. А. И. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2007. – С. 199-200.
2. Лазебник Л. Б. Первичная неходжкинская лимфома печени у больного хроническим вирусным гепатитом / Л. Б. Лазебник, Е. В. Винницкая, А. В. Самохвалова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012, №6. – С. 107-114.
3. Masood A. Primary nonHodgkin lymphoma of liver / A. Masood, S. Kairouz, K. H. Hudhud et al. // Curr. Oncol. – 2009. – Vol. 16, №4. – P. 74-77.
4. Steller E. J. A. Primary lymphoma of the liver – A complex diagnosis / E. J. A. Steller, M. S. van Leeuwen, R. van Hillegersberg // World J. Radiol. – 2012. – Vol. 4, №2. – P. 53-57.
5. Ma Y. J. Primary hepatic diff use large B cell lymphoma: A case report: Primary hepatic diff use large B cell lymphoma / Y. J. Ma, E. Q. Chen, X. B. Chen // Hepat. Mon. – 2011. – Vol. 11, №3. – P. 203-205.
6. Inokuchi M. Infection of B-cells with hepatitis C virus for the development of lymphoproliferative disorders in patients with chronic hepatitis C / M. Inokuchi , T. Ito, M. Uchikoshi et al. // J. Med. Virol. – 2009. – Vol. 81. – P. 619-627.
7. Engels E. A. Prevalence of hepatitis B or C virus infection and risk for hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin`s lymphoma and non-Hodgkin`s lymphoma in ADIS / E. A. Engels, M. Frisch, J. H. J. Lubin // Acquir Immune. Defic. Syndr. – 2002. – Vol. 31. – P. 536-541.
8. Mazzaro C. Prevalence of extrahepatic manifestations of HRC infection / C. Mazzaro, S. Baracetti, G. S. Camiello et al. // Hepatology. – 2001. – Vol. 1. – P. 18-22.
9. Бессмельцев С. С. Сонографическа диагностика неходжкинских злокачественных лімфом / С. С. Бессмельцев // Журнал «SonoAce-International». – 2001. – №8. – С. 11-22.
10. Noronha V. Primary non-Hodgkin’s lymphoma of the liver / V. Noronha, N. Q. Shafi, J. A. Obando et al. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2005. – №53. – P. 199-207.
11. Salmon J. S. Non-Hodgkin’s lymphoma involving the liver: clinical and therapeutic considerations / J. S. Salmon, M. A. Thompson, R. C. Arildsen et al. // Clin. Lymphoma Myeloma. – 2006. – №6. – P. 273-80.
12. Суконко О. Г. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований / О. Г. Суконко, С. А. Красный // Сборник научных статей, Минск. – 2012. – №2. – С. 466.