

## Л и т е р а т у р а

1. Криволапов Ю.А., Леенман У.У. Морфологическая диагностика лимфом. С.-Пб., КОСТА; 2006. с. 85–117.
2. Мазуров В.И., Криволапов Ю.А. Классификация лимфом. Морфология, иммунофенотип, молекулярная генетика неходжкинских лимфом. Практ онкогематол 2004;5(3): 166–75.
3. Jaffe E.S., Krenacs L., Raffeld M. Classification of T-cell and NK-cell neoplasms based on the REAL classification. Ann Oncol 1997;8(2):17–24.
4. Jaffe E.S. Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T-cell malignancies. Blood 1996;87:1207–10.
5. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of Tumors (WHO OMS). Lyon, IARS-Press; 2001. p. 340–5.
6. Jaffe E.S., Krenacs L., Kingma D.W. et al. Extranodal peripheral T-cell and NK-cell neoplasms. Am J Clin Pathol 1999;111:46–55.
7. Perniciaro C., Wincelmann R.K., Daoud M.S. et al. Malignant angioendotheliomatosis is an angiotropic intravascular lymphoma. Immunohistochemical, ultrastructural, and molecular genetics studies. Am J Dermatopathol 1995;17:242–8.
8. Chan J.K., Sin V.C., Wong K.F. et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. Blood 1997; 89:4501–13.
9. Kumar S., Krenacs L., Medeiros J. et al. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T lymphocytes. Hum Pathol 1998;29:397–403.
10. Ковынев И.Б., Лосева М.И., Поспелова Т.И. и др. Особенности иммуноморфологической диагностики лимфобластных неходжкинских лимфом. Вестн НГУ 2006;4(3):15–22.
11. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.И. Петрова и Н.Т. Райхлина. Казань; 2004. с. 456.
12. Пробатова Н.А. Морфологические критерии диагностики злокачественных лимфом. В кн.: Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М., Медицина; 2001. с. 301–12.
13. Воробьев И.А., Худолева О.А., Рошупкина Т.Д. и др. Иммунофенотипирование опухолей системы крови и лимфатических опухолей. Часть I. Зрелоклеточные лимфомы и лимфосаркомы. Гематол и трансфузиол 2005;(1):7–13.
14. Greiner T.C., Raffeld M., Lutz C. et al. Analysis of T cell receptor-gamma gene rearrangements by denaturing gradient gel electrophoresis of GC-clamped polymerase chain reaction products. Correlation with tumor-specific sequences. Am J Pathol 1995;146:46–55.
15. Krafft A.E., Taubenberger J.K., Sheng Z.M. et al. Enhanced sensitivity with a novel TCRgamma PCR assay for clonality studies in 569 formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) cases. Mol Diagn 1999;4:119–33.
16. Jaffe E.S. Anaplastic large cell lymphoma: the shifting of diagnostic hematopathology. Mod Pathol 2001;14:219–28.
17. Kluin P.M., Feller A., Gaulard P. et al. Peripheral T/NK-cell lymphoma: a report of the IXth Workshop of the European Association for Haematopathology Conference report. Histopathology 2001;38:250–70.
18. Armitage J., Weisenburger D.J. New approach to classifying Non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Clin Oncol 1998;16:2780–95.
19. Harris N., Jaffe E., Stein H. et al. A revised European American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994;84:1361–92.
20. Gascoyne R.D., Aoun P., Wu D. et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. Blood 1999;93:3913–21.
21. Gonzalez C., Medeiros L., Brazier R. et al. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue: a clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. Am J Surg Pathol 1991;15:17–27.
22. Farcet J., Gaulard P., Marolleau J. et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor g/d. Blood 1990;75:2213–9.

## Дискуссия по статье И.Б. Ковынева, Т.И. Поспеловой, Е.Н. Воропаевой и соавт. «Дополнительные критерии иммунофенотипической диагностики неходжкинских злокачественных лимфом из Т/НК-клеток»

Статья И.Б. Ковынева и соавт., посвященная Т/НК-клеточным лимфомам, безусловно, вызывает повышенный интерес ввиду редкости и сложности исследуемых вариантов неходжкинских лимфом. Диагностика Т-клеточных лимфом связана со значительными трудностями на морфологическом, иммунофенотипическом, молекулярном уровнях. Известно, что определение клональной реаранжировки генов Т-клеточного рецептора не является доказательством наличия лимфомного поражения. Так, до 50% лимфоидных инфильтратов кожи являются клональными по результатам исследования TCR $\gamma$ , однако это не доказывает наличия истинной Т-клеточной лимфомы кожи, и данные пациенты подлежат только динамическому наблюдению. Помимо клональной реаранжировки генов TCR необходим морфологический субстрат лимфомы с иммунофенотипом, соответствующим тому или иному варианту лимфомы кожи;

крайне важны клинические данные. Авторы статьи справедливо подчеркивают значимость клинической картины и необходимость учета всего комплекса диагностических признаков.

Хотелось бы обсудить некоторые положения статьи, которые принципиально важны в диагностике зрелых Т/НК-клеточных лимфом.

1. Периферические Т-клеточные лимфомы характеризуются достаточно высокой «специфичностью» иммунофенотипа ряда вариантов Т/НК-клеточных лимфом. Например, диагноз экстранодальной Т/НК-клеточной лимфомы назального типа подразумевает экспрессию CD2, CD3 (клон эpsilon), CD56, экспрессию цитолитических молекул Perforin, Granzyme B и отсутствие каких-либо других панТ-клеточных маркеров. В случае CD56-положительной лимфомы, как правило, присутствует экспрессия опухолевыми клетками вируса Эпштейн-

на – Барр (EBV). В случае отрицательной реакции с цитотоксическими молекулами или при отсутствии экспрессии EBV диагноз экстранодальной T/NK-клеточной лимфомы назального типа должен быть отвергнут и обозначен как «периферическая T-клеточная лимфома, неспецифицированная». В связи с этим вызывает сомнение правомочность суммарного анализа всех антигенов, указанных авторами в перечне используемых антигенов.

2. Статистическая обработка выявила сомнительную ценность такого маркера, как CD10, и высокую ценность ALK.

В настоящее время установлено, что ангиоиммунобластная T-клеточная лимфома имеет своим неопухолевым аналогом фолликулярную T-клетку-хелпер. Диагностическими маркерами этого варианта лимфомы являются CD10 (частота экспрессии около 80%) и CXCL 13 (J. Dupuis et al. Expression of CXCL 13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Am J Surg Pathol 2006;30:490–4). Этот вариант необходимо выделять из всего спектра периферических T-клеточных лимфом. Вместе с тем в статье выделение данного варианта отсутствует.

Сходная ситуация наблюдается с маркером ALK. Для установления диагноза анапластической крупноклеточной лимфомы при положительной реакции его диагностическая ценность составляет 100%. Однако, по нашим данным, в возрастной группе старше 40 лет частота экспрессии ALK составляет только 9,5%. Поэтому анализ всего спектра зрелых T-клеточных лимфом (без выделения возрастных групп) для оценки значимости ALK представляется не совсем корректным.

Уместно подчеркнуть, что неопухолевым аналогом анапластической крупноклеточной T/0-клеточной лимфомы является  $\alpha/\beta$  T-клетка с цитотоксическими свойствами. Вместе с тем упоминание об экспрессии цитотоксических молекул при анапластической крупноклеточной лимфоме (в том числе в перечне используемых антител) в статье отсутствует. Авторы статьи не комментируют высокий уровень экспрессии опухолевыми клетками CD8 при анапластической крупноклеточной лимфоме (81,8%). Известно, что при иммуногистохимическом исследовании уровень экспрессии опухолевыми клетками данного антигена – маркера цитотоксических лимфоцитов – крайне низок, в отличие от реактивного «фона», среди которого CD8-положительные лимфоциты могут встречаться в значительном количестве.

3. Авторы морфологически выделяют T-клеточную плейоморфную и иммунобластную лимфому. В статье не приведены иммунофенотипические характе-

ристики T-клеточной иммунобластной лимфомы. В нашей диагностической работе мы выделяем мономорфноклеточный вариант анапластической крупноклеточной лимфомы, морфологически тождественный описанной ранее так называемой T-иммунобластной лимфоме. Неясно, как T-клеточная иммунобластная лимфома, анализируемая авторами статьи, соотносится с современными вариантами периферической T-клеточной лимфомы. В настоящее время в классификации ВОЗ (2001) термин «T-клеточная иммунобластная лимфома» как нозологическая форма периферической T-клеточной лимфомы не употребляется.

4. В группе T-клеточных мелкоклеточных лимфом авторы объединили T-клеточные лейкозы, нодальную T-клеточную лимфому и T-клеточные лимфомы кожи. В связи с этим объединением частота T-клеточных лимфом резко возрастает, так как среди экстранодальных лимфом 2-е место по частоте занимает поражение кожи, а среди лимфом кожи до 80% составляют лимфомы с T/NK-клеточным иммунофенотипом. Учитывая упоминание авторами статьи экспрессии *suclin D1* при T-клеточных лимфомах, представляется важным подчеркнуть наличие этого феномена для первичных T-клеточных лимфом кожи (X. Mao et al. Heterogeneous abnormalities of CCND1 and RB1 in primary cutaneous T-Cell lymphomas suggesting impaired cell cycle control in disease pathogenesis. J Invest Dermatol 2006;126(6):1388–95).

Ни в коей мере не умаляя значимость представленного в статье масштабного и трудоемкого исследования, хотелось бы высказать личную точку зрения о возможности применения иммуноцитохимического исследования в диагностике такой сложной патологии, как T-клеточные лимфомы. При иммуногистохимическом исследовании в тонких серийных срезах (3 мкм) качество визуализации локализации экспрессированного антигена не уступает таковому при использовании иммуноцитохимического метода. Вместе с тем анализ гистоархитектоники лимфоидной ткани, оценка зональности экспрессии антигенов, дифференцировка опухолевого и реактивного компонента возможны лишь при иммуногистохимическом исследовании срезов. Более того, иммуноцитохимический метод окажется «бессильным» при ряде редких вариантов периферических T-клеточных лимфом, например, при перифолликулярном типе роста периферической T-клеточной лимфомы.

**А.М. Ковригина,**

*ст. науч. сотр. отдела патологической анатомии  
опухолей человека РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*