

## 10-я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ЛИМФОМАМ

4—7 июня 2008 г., Лугано, Швейцария

Каждые 3 года в первую неделю июня в маленьком городке на юге Швейцарии собираются практические врачи и биологи, представители фундаментальной науки, специалисты по лучевой терапии и различным визуализирующим методикам, посвятившие свою деятельность исследованию и лечению лимфом. Многие годы руководит этими традиционными встречами проф. Франко Кавалли, признанный лидер в этой области медицины, директор онкологической клиники в соседнем городке Беллинзоне. Поскольку лимфомология — это целый комплекс проблем, которые в последнее десятилетие стали объектом важных теоретических и практических исследований, не удивительно, что с каждой последующей конференцией число приверженцев этой области онкологии увеличивается. На последней конференции собрались более 3000 «фанатов лимфом», как определил их один из столпов этого сообщества, онколог из Германии, ведущий авторитет в исследовании лимфомы Ходжкина Volker Diehl. Материалы конференции опубликованы в журнале *Annals of Oncology*, том 19, куда включены образовательные лекции, краткое содержание презентаций, постеров и абстрактов.

Трудно определить основную линию этой юбилейной конференции. Общее внимание было привлечено к проблемам патогенеза и лечения диффузных крупноклеточных лимфом, обсуждению развития классификации лимфоидных опухолей, значению и проблемам интерпретации новых диагностических методов (в первую очередь FDA-PET) и современным подходам к терапии (прежде всего таргетной и клеточной) различных видов лимфом. Большинство работ включают использование молекулярно-генетических методик, которые, как правило, и являются целью исследований. Несмотря на достижения последних лет в этой области, которые позволили улучшить молекулярную диагностику и привели к открытию новых перспективных возможностей в терапии

ряда лимфоидных опухолей, остаются нерешенными многие проблемы, по мере углубления и усложнения разработок появляются новые задачи. Например, неожиданно усложнилась верификация такой, казалось бы, четко диагностически очерченной опухоли, какой является лимфома Беркитта (ЛБ) [1]. Даже использование метода FISH (fluorescent *in situ* hybridization) и микрочипов оставляет место случаям с характеристиками «серой зоны», т.е. не позволяющим однозначно отнести лимфому к ЛБ, классической или атипичной, или к диффузной В-крупноклеточной лимфоме, особенно при высоком пролиферативном потенциале и наличии одновременно транслокаций в генах MYC и BCL2 (статья проф. Ю.А. Криволапова).

Остается нерешенной задача лечения периферических Т-клеточных лимфом [2], зато много сообщений было посвящено значению позитронно-эмиссионной томографии для успешной терапии лимфом. Эти доклады были основаны на анализе результатов больших исследований [3]. Невозможно перечислить тематику всех сделанных сообщений, создается впечатление, что прошедший с момента последней конференции в Лугано период характеризуется интенсивным накоплением фактов, которые пока не встроены в имеющиеся теории и не послужили для создания новых. Однако можно ожидать прорыва в стройной линии сопротивления этой группы опухолей намерению добиться максимального их излечения. Очевидно, что для этого необходимы совместные усилия исследовательских и клинических коллективов, получение и анализ большого массива фактологических данных. Этим проблемам и была посвящена конференция, и можно надеяться, что в течение следующих 3 лет до будущей встречи будут получены ответы на многие вопросы, обсуждаемые на прошедшей конференции.

Редакция

### Л и т е р а т у р а

1. Sevilla D.W., Gong J.Z., Goodman B.K. et al. Clinicopathologic findings in high-grade B-cell lymphomas with typical Burkitt morphologic features

but lacking the MYC translocation. *Am J Clin Pathol* 2007;128:558—64.  
2. Vose J.M. Update on T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:74—6.

3. Cheson B.D. Has PET changed the approach to lymphoma patients? *Ann Oncol* 2008;19:123—5.

## NIATUS LYMPHOMICUS, ИЛИ КАК ВЕЛИКА МОЖЕТ БЫТЬ «СЕРАЯ ЗОНА»?

Ю.А. Криволапов

Кафедра гематологии и интенсивной терапии ГОУ ДПО РМАПО, Москва

На проходившей в Лугано (Швейцария) 4—7 июня 2008 г. 10-й Международной конференции, посвященной злокачественным лимфомам, была устроена специальная сессия по вопросам классификации опухолей лимфоидной ткани. Основным событием этой сессии был анонс

нового (4-го) издания Классификации ВОЗ опухолей лимфоидной ткани, которое от имени основных разработчиков представила N.L. Harris (Массачусетс, США). Новое издание готовится к выходу в свет в сентябре 2008 г. и развивает основные идеи предыдущего варианта

классификации: заболевания должны быть четко определены и клинически различны; определение заболевания достигается консенсусом (согласованным мнением специалистов патоморфологов и онкогематологов); классификация является основой для дальнейших исследований. В классификации сохраняются неизменными основные критерии выделения отдельных форм опухолей лимфоидной ткани. Этими критериями остаются клиническая характеристика заболевания, морфологическое строение лимфом, иммунофенотип и результаты молекулярно-генетического анализа. Сохраняется структура классификации опухолей лимфоидной ткани, для которых выделяют линейную принадлежность (В- и Т/НК-клеточные, лимфома Ходжкина), уровень дифференцировки (из клеток-предшественников, зрелых клеток), первичную локализацию и распространенность (преимущественно лейкоэмические, первично экстранодальные, преимущественно нодальные).

В 4-м пересмотре классификации среди опухолей лимфоидной ткани из клеток-предшественников появляются бластная опухоль из плазматоидных дендритических клеток (ранее НК-бластная лимфома или CD4+/CD56+ гематодермическая опухоль), острые лейкозы с неопределенной линейной принадлежностью (острый недифференцированный лейкоз и острый лейкоз со смешанным фенотипом). Категория В-лимфобластного лейкоза/лимфомы раздроблена на опухоли с неслучайными генетическими аномалиями (7 самостоятельных вариантов) и В-лимфобластную лимфому/лейкоз без дополнительных генетических характеристик.

В категориях лимфом с иммунофенотипом зрелых лимфоцитов также появились существенные дополнения. Среди них — неклассифицируемая селезеночная лимфома (лейкоз). В рубрике хронического лимфолейкоза дано описание В-клеточного моноклонального лимфоцитоза (в крови  $< 5 \times 10^9$ /л моноклональных В-лимфоцитов, нет органных очагов инфильтрации), клиническое значение которого не определено.

К фолликулярным лимфомам добавлены варианты (желудочно-кишечного тракта, детская, *in situ*, первичная кожная), изменена структура градаций (1-я и 2-я градации объединены в фолликулярную лимфому низкой градации с небольшим числом центробластов).

Диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы (ДВКЛ) в новой классификации будут представлены еще более широким списком вариантов, чем используется сейчас. В виде новых самостоятельных форм выступают первичная ДВКЛ центральной нервной системы, первичная кожная (нижних конечностей), EBV+ пожилых, ALK-позитивная и крупноклеточная В-клеточная лимфома, возникшая из HHV8-ассоциированной мультицентрической болезни Кастанмана.

Особого упоминания из новых рубрик в 4-м издании классификации заслуживают так называемые промежуточные лимфомы — опухоли, одновременно обнаруживающие морфологические, иммунофенотипические, молекулярно-генетические свойства, присущие двум различным лимфомам. Одна из таких лимфом получила название В-клеточной лимфомы высокой гистологической степени, неклассифицируемой, являющейся промежуточным вариантом между лимфомой Беркитта (ЛБ) и ДВКЛ. Появление такой своеобразной классификационной категории обосновывается тем, что существу-

ет довольно много лимфом, которые не удается определенно отнести ни к ЛБ, ни к ДВКЛ, несмотря на применение всего арсенала средств молекулярной диагностики. Если такие случаи будут «принудительно» помещаться в группу ЛБ или, наоборот, в группу ДВКЛ, то это неизбежно приведет к размытию критериев морфологической диагностики этих опухолей. Необходимо подчеркнуть, что «промежуточные» лимфомы могут иметь существенные биологические и клинические особенности, которые необходимо изучить глубже.

Другая В-клеточная лимфома занимает промежуточное положение между первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина.

Список лимфом с иммунофенотипом зрелых Т/НК-клеток расширился за счет лимфом, которые ранее были представлены в классификации ВОЗ опухолей кожи, системного EBV+ Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания детей и лимфомой, подобной световой оспе Базена (Hydroa vaccineforme-like lymphoma). В самостоятельную категорию выделена ALK-негативная анапластическая крупноклеточная лимфома.

Предупреждая неизбежную критику возрастающей сложности классификации лимфом, N. Harris справедливо заметила, что хуже сложной классификации может быть только множество классификаций, и процитировала А. Эйнштейна: «Все нужно делать наиболее просто, но не проще».

Представленная классификация отражает существенную методологическую проблему: нарастающая сложность методов исследования лимфом приводит ко все более дробному разделению их на отдельные варианты. Критериями нужности существования новых классификационных типов лимфом остаются клиническая картина заболевания и результаты лечения. Но дробление довольно редких опухолей — лимфом — означает, что новые варианты оказываются представлены совсем малочисленными группами наблюдений, для которых применить в качестве критерия истинности существования особенную клиническую картину и достигнутые результаты лечения практически невозможно. Исследования в области молекулярной (и традиционной) патологии лимфом не имеют самостоятельного значения, пока не установится соответствие между молекулярным (морфологическим) признаком, обнаруженным в опухоли, и особенными клиническими проявлениями лимфомы, иначе молекулярная патология будет «вещью в себе» и классификация станет существовать ради себя самой и обоснования финансовой поддержки научных исследований по выявлению новых типов лимфом, а не для клинической практики.

Другая группа проблем связана с применимостью классификационной схемы в клинической практике, т.е. с возможностью наиболее точно установить морфологический диагноз лимфом, которые характеризуются не до конца изученным гистогенезом, многообразием вариантов, сходством гистологического строения разных видов, часто комплексными (неоднозначными) аномалиями иммунофенотипа и генотипа. Правильность результатов морфологической диагностики лимфом существенно зависит от доступности диагностических методов (иммуногистохимический — ИГХ, молекулярная генетика) и их контролируемого применения (контроль качества прижизненной диагностики в патоморфологии).

В этом смысле существование в классификации «промежуточных» лимфом и публикаций в специализированных журналах, посвященных лимфомам «серой зоны», отражает универсальные обратные взаимоотношения между чувствительностью и специфичностью: чем тоньше (чувствительнее в широком смысле) диагностические средства, тем менее специфичен диагноз, который оказывается размытым в множественных нозологических формах, их подтипах, градациях и молекулярных профилях. Диагнозы «промежуточных» лимфом и лимфом «серой зоны» допустимы только в результате применения всего существующего на сегодняшний момент арсенала методических средств молекулярной патологии. Если же для диагноза доступны только плохо приготовленные срезы, окрашенные гематоксилин-эозином, и отсутствует систематический контроль качества биопсийной диагностики, то любая лимфома рискует оказаться в «серой зоне».

О том, насколько расширилась «серая зона» в отечественной практике, можно судить по официальным документам. Косвенное представление о диагностике лимфопролиферативных заболеваний в РФ позволяет составить приказ МЗСР №162н от 4 апреля 2008 г. «О порядке ведения Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей», в котором утверждена инструкция по заполнению формы №05-ФР «Сведения, передаваемые Росздраву для формирования и ведения Федерального регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным

склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей» согласно Приложению №7 к приказу. В этом приложении содержится перечень диагнозов заболеваний (и кодов), по которому больным будет включать в Регистр. Выдержка из него приведена ниже.

Из вышеприведенных данных следует, что, например, мелкоклеточная, с расщепленными ядрами (диффузная) неходжкинская лимфома теперь будет регистрироваться как миелолейкоз.

Фактически такие представления об онкогематологии отражают глубочайший разрыв между как действующей, так и будущей Классификацией ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей и диагностическими возможностями патологоанатомической службы, планированием оказания медицинской помощи онкогематологическим больным в России.

Прижизненная морфологическая диагностика, несомненно, относится к видам деятельности, потенциально опасным для жизни и здоровья людей, поскольку ошибки в ней могут приводить к непоправимым фатальным последствиям. Такие виды деятельности всегда должны жестко регламентироваться и быть объектом системы мероприятий по контролю качества и предотвращению ошибок. Отсутствие системы контроля качества в патологической анатомии, система лицензирования патологоанатомических учреждений, в которой не предусмотрен регулярный внешний независимый контроль качества основного вида профессиональной деятельности, полное отсутствие современной нормативной базы (в том числе нормативов оплаты труда) для биопсийной работы привели к серьезному отставанию патоморфологии в ряду кли-

*Перечень кодов по МКБ-10 заболеваний, предусмотренных статьей 56.2 Федерального закона от 19 декабря 2006 г. №238-ФЗ*

Название заболевания	Название заболевания по МКБ-10	Код по МКБ-10
1. Миелолейкоз	Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (миелолейкоз и другие гемобласты):	(C81—C96)
	— хронический миелоидный лейкоз	C 92.1
	— макроглобулинемия Вальденстрема	C 88.0
	— множественная миелома	C 90.0
	— фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома	C 82
	— мелкоклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома	C 83.0
	— мелкоклеточная с расщепленными ядрами (диффузная)	C 83.1
	— неходжкинская лимфома	
	— крупноклеточная (диффузная) неходжкинская лимфома	C 83.3
	— иммунобластная (диффузная) неходжкинская лимфома	C 83.4
	— другие типы диффузных неходжкинских лимфом	C 83.8
	— диффузная неходжкинская лимфома неуточненная	C 83.9
	— периферические и кожные Т-клеточные лимфомы	C 84
	— другие неуточненные Т-клеточные лимфомы	C 84.5
	— другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы	C 85
	— хронический лимфоцитарный лейкоз	C 91.1

нических специальностей. Это отставание особенно заметно в методическом и технологическом направлениях. Специальная подготовка врача-патологоанатома в лучшем случае ограничивается клинической ординатурой (2 года; интернатуры по специальности нет), этого времени не хватает для изучения патогистологической техники, и врачи оказываются беспомощными перед проблемой низкого качества гистологических препаратов. Большинство патогистологических лабораторий оснащено устаревшим и изношенным оборудованием. Необъяснимым остается противоречие между общей тенденцией оснастить медицинские учреждения самой современной диагностической техникой и почти полным материально-техническим забвением клинической патоморфологии — одного из основных диагностических направлений. ИГХ-исследования биопсийного материала проводятся в немногочисленных лабораториях, а молекулярно-генетические исследования единичны в масштабах потребностей здравоохранения страны. И это несмотря на то, что диагноз многих опухолей в принципе невозможен без проведения ИГХ- и молекулярно-генетических исследований, в первую очередь и в наибольшей степени это касается опухолей системы крови. Еще один парадокс состоит в том, что некоторые очень дорогостоящие препараты сегодня доступны пациентам с онкогематологическими заболеваниями за счет средств государственного бюджета, но на исследование этих препаратов, денег в бюджете нет. Важно отметить, что финансирование диагностики (стоимость теста составляет примерно 1—2% от стоимости соответствующего

препарата) само по себе ничего не решает, поскольку в результате общего технологического отставания и отсутствия системы контроля качества в патоморфологии ИГХ- и молекулярно-генетические исследования не могут соответствовать принятым критериям достоверности.

Для того чтобы обеспечить диагностические потребности онкогематологии, было бы целесообразно в каждом крупном административно-территориальном объединении (например, федеральном округе РФ) на базе действующих лабораторий силами специалистов, имеющих достаточный опыт, организовать 1—2 полнофункциональных центра молекулярной патологии, которые должны проводить необходимую (см. Классификацию ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей) диагностическую работу за счет бюджетного финансирования, обеспечить методическое руководство повышением квалификации врачей и лаборантов в области ИГХ- и молекулярно-генетической диагностики, организовать систему контроля качества прижизненной морфологической диагностики, неразрывно связанную с лицензированием медицинских учреждений. Перечисленные задачи не исчерпывают все возможности окружных центров молекулярной патологии (условно назовем их так). Но даже эти задачи показывают, что создание таких диагностических лабораторий требует значительных первоначальных административных усилий, финансовых вложений и подготовленной нормативной базы.

Такими оказались впечатления от анонса в Лугано 4-го издания Классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной ткани.

## ОБЗОР РАБОТ, ПОСВЯЩЕННЫХ В-КЛЕТОЧНОМУ ХРОНИЧЕСКОМУ ЛИМФОЛЕЙКОЗУ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА КОНФЕРЕНЦИИ В ЛУГАНО

Е.А. Никитин

Гематологический научный центр РАМН, Москва

### КАК НАСЛЕДУЕТСЯ В-КЛЕТОЧНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ?

По данным эпидемиологических исследований, у родственников больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ) риск развития лимфопролиферативных заболеваний приблизительно в 10 раз выше, чем в общей популяции. Известно, что для В-ХЛЛ характерен так называемый феномен ожидания, заключающийся в том, что в следующем поколении заболевание возникает раньше и протекает тяжелее. Генетические основы наследуемости В-ХЛЛ практически неизвестны. Учитывая невысокий риск развития В-ХЛЛ у родственников заболевшего, можно предполагать, что в развитии заболевания имеют значение определенные аллели многих генов, регулирующих апоптоз, передачу сигнала от цитокиновых рецепторов, от В-клеточного рецептора. Эта гипотеза объясняет низкую пенетрантность заболевания. Испанской группой (А. Enjuanes и соавт. [1]) проведено исследование 768 точечных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP) в 689 случаях В-ХЛЛ и у 723 здоровых лиц в Северной Испании. Авторы изучали точечные полимор-

физмы (несинонимные), которые сопровождаются аминокислотной заменой в генах, тем или иным образом связанных с биологией опухолей. Анализ проводился с помощью новой технологии Illumina. Обнаружена устойчивая ассоциация В-ХЛЛ с точечными полиморфизмами генов *CCNH*, *APAF1* (известный регулятор апоптоза), *IL16*, *CASP8*, *NOS2A* и *CCR7*. Все эти гены связаны с апоптозом и иммунорегуляцией. Тема, безусловно, находится на самых ранних этапах своего изучения. Однако уже можно сказать, что наследственная предрасположенность к В-ХЛЛ носит комплексный характер. Одного универсального гена, вероятнее всего, нет. Сочетание определенных аллелей генов, актуальных в жизнедеятельности лимфоцитов, предопределяет более высокий риск развития В-ХЛЛ.

### МОНОКЛОНАЛЬНЫЙ В-КЛЕТОЧНЫЙ ЛИМФОЦИТОЗ — ПРЕДРАК?

В последние годы в связи с возможностью достижения полных ремиссий В-ХЛЛ и разработкой методов мониторинга минимальной остаточной болезни появилось новое понятие моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МБКЛ). Он определяется по факту наличия клональной популяции клеток с фенотипом В-ХЛЛ при им-