

# ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И КЛАССИФИКАЦИИ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Бусленко Ю.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Ключевые слова:** НХЛ, клиническая классификация, морфологические классификации, диагностика НХЛ, прогнозирование исхода.

*Неходжкинские лимфомы (НХЛ)* – одно из самых распространенных лимфопролиферативных заболеваний крови, риск возникновения которого увеличивается с возрастом. Заболеваемость НХЛ и смертность от них во всем мире ежегодно увеличиваются [2]. Первичный опухолевый очаг может локализоваться первично в лимфатических узлах (нодальное поражение) или в других органах и тканях (экстранодальное поражение). Клинические проявления определяются расположением опухолевых очагов. Отмечается отчетливая разница в частоте поражения разных органов и тканей. Поражение медиастинальных лимфатических узлов возникает реже, чем при лимфоме Ходжкина, составляя 15–25%. Паренхиматозные легочные поражения встречается в 3–6% случаев, вовлечение в процесс селезенки и костного мозга составляет 30–40%, печени – 15–50%, желудочно-кишечного тракта – 10–24%, костей – 5–15%. Диагностика заболеваемости и смертность от НХЛ в последние 2–3 десятилетия продолжает неуклонно расти [4].

**Актуальность:** 5-летняя выживаемость взрослых больных с НХЛ, по данным Национального института рака США (NCI) за 2003–2009 год, составляет 69%. Смертность в течение года после постановки диагноза НХЛ в США, составляет 27,3% [3]. По данным Национального канцер-регистра Украины, в 2011 году диагноз НХЛ был впервые установлен у 2465 человек. Смертность на протяжении первого года после установления диагноза составила 33,7% [1].

**Клиническая классификация Ann Arbor.** Для определения клинического распространения ЗН используют предложенную в Ann Arbor (1971 г.) классификацию лимфогранулематоза. Как клиническая классификация по стадиям Ann Arbor несовершенна. Зато – легко выполнима и может применяться в различных учреждениях для получения сопоставимых данных. Эта классификация базируется на данных анамнеза, клинического обследования, методов визуализации и биопсии [4].

**Стадия I.** Поражение одной лимфатической зоны (I), или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани (IE).

**Стадия II.** Поражение двух или более лимфатических областей по одну сторону диафрагмы (II) или локализованное поражение одного экстралимфатического органа или ткани и их регионарных лимфатических узлов(а) в сочетании или без поражения других лимфатических об-

ластей по ту же сторону диафрагмы (IIE). *Количество пораженных лимфатических областей может указываться следующим образом (I3).*

**Стадия III.** Поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (III), которое может сочетаться с локализованным поражением одного экстралимфатического органа или ткани (IIIЕ) или с поражением селезенки (IIS), или поражением того и другого (IIIЕ+S).

**Стадия IV.** Диссеминированное (многофокусное) поражение одного или нескольких экстралимфатических органов в сочетании или без поражения лимфатических узлов или изолированное поражение экстралимфатического органа с поражением отдаленных (не регионарных) лимфатических узлов.

Каждая стадия должна быть разделена на А и В подстадии зависимости от отсутствия (А) или наличия (В) симптомов интоксикации, к которым относятся:

- 1) необъяснимая потеря массы тела более чем на 10% за 6 последних месяцев до обращения к врачу;
- 2) необъяснимые подъемы температуры тела выше 38°C;
- 3) ночная потливость.

Констатация *даже одного* из перечисленных симптомов дает основание для определения подстадии В.

Более информативной для выбора тактики лечения и прогноза является патоморфологическая классификация НХЛ [4–5].

**Патоморфология НХЛ:** НХЛ – гетерогенная группа лимфолиферативных заболеваний. Подтипы НХЛ отличаются между собой по морфологическим, молекулярно-биологическим, иммунофенотипическим характеристикам, по степени агрессивности, то есть и по прогнозу [2,6].

Благодаря использованию передовых технологий диагностики, понимание гистопатологии опухолей растет. Были описаны новые морфологические варианты НХЛ. Классификация лимфом за последние 40 лет значительно изменена, постоянно расширяется и совершенствуется [5].

Первая морфологическая классификация злокачественных лимфом была разработана Е.А. Gall и Т.В. Mallogu в 1942 г. В 60–70-х гг. XX века совершены открытия революционного характера, углубившие знания о природе и функциях клеток иммунной системы [5].

В начале 70-х установлено наличие на поверхностных мембранах лимфоцитов антигенов и рецепторов. Их вы-

явление позволило идентифицировать линейную принадлежность (субпопуляции В- или Т-/ЕК-клеток) и уровень дифференцировки неопластических лимфоидных клеток. В 1979 году получены первые МкАТ (моноклональные антитела) против дифференцировочных антигенов лимфоцитов человека. В дальнейшем была предложена система, подразделенная на кластеры дифференцировки (CD) включавшая антигены мембран, цитоплазмы и ядер клеток различных органов и тканей. На сегодняшний день, данная система переименована в HCDM (Дифференцировочные молекулы клеток человека), включает более 350 кластеров. Эти открытия позволили охарактеризовать иммунофенотип многих НХЛ В- и Т-клеточного происхождения. Одновременно был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических механизмов развития ЛН. Первыми выявлены цитогенетические изменения в виде t(14;18)(q32;q21) при фолликулярной лимфоме и t(8;14)(q24;q32) при лимфоме Беркитта.

Разработка новых методов – полимеразной цепной реакции (ПЦР) и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) позволила изучать ген рецептора и реаранжировку онкогенов, на уровне одной клетки, используя парафиновые срезы [5].

Первой попыткой создания современной классификации лимфом на основе новых гистоморфологических данных и молекулярно-генетического анализа, следует считать Пересмотренную (подвергшуюся ревизии)

Европейско-Американскую классификацию лимфоидных неоплазий (REAL classification) 1994 года [6].

В 2008 г. опубликована новейшая классификация ВОЗ (4-го пересмотра), в создании которой принимали участие 130 патологов из 22 стран. Новая классификация строилась на достигнутых ранее результатах и одновременно содержит новые положения, открывающие пути к лучшему определению гетерогенных или неясных нозологических форм [6]. Классификация включает временную группу пограничных лимфом. Погораничные НХЛ имеют признаки, промежуточные между разными видами лимфом [7]. Обращено внимание на анатомическую локализацию новообразования, а также возраст больного. Предложено прогностическое распределение В-клеточных лимфом.

Выделяют индолентные, агрессивные и высоко агрессивные ЛН [6].

*Прогнозирование исхода НХЛ:* по одному определенному виду лимфомы прогноз выживаемости составить затруднительно. Создано несколько прогностических моделей для наиболее распространенных подтипов НХЛ. Их используют для прогнозирования исхода заболевания на основе клинических данных больного до лечения. Для агрессивных Л – Международный прогностический индекс (Revised IPI (R-IPI) 2005). Среди агрессивных лимфом наиболее часто встречается диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. Для фолликулярных лимфом используют Международный прогностический

Таблица 1.

Год	Ключевые этапы классификации ЛН
1942	Е.А. Gall, Т.В. Mallory Первая морфологическая классификация Л
1947	Н. Jackson, F. Parker Классификация подтипов болезни Ходжкина (лимфогранулематоза)
1956	Н. Rappaport Усовершенствованная классификация НХЛ
1966	R. Lukes, J. Butler, E. Hicks Современная классификация ЛХ
1973	К. Lennert et al. Кильская классификация ЗЛ
1975	R. Lukes, R. Collins, R. Dorfman, M. Bennett Новые системы классификации Л
1976	G. Mathe, H. Rappaport et al. Гистологические и цитологические варианты опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей (классификация ВОЗ)
1982	B. Nathwani, C. Berard, R. Dorfman, V. DeVita, S. Rosenberg Рабочая формулировка (Working Formulation) для клинического использования. Проект патогистологической классификации Л Национального института рака (США)
1994	N.L. Harris, E.S. Jaffe, H. Stein et al. Пересмотренная Европейско-Американская классификация ЛН (REAL classification)
2001	E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman Патология и генетика опухолей кроветворной и лимфоидной тканей
2008	S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей

Таблица 2.

Индолентные Л	Агрессивные Л	Высоко агрессивные Л
Хроническая лимфоцитарная лейкемия	Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	Лимфома Беркитта
Фолликулярная лимфома (степень 1–2)	Фолликулярная лимфома (степень 3)	Лифобластная лимфома
Лимфоплазмочитарная лимфома	Лимфома из клеток мантийной зоны	
Лимфома маргинальной зоны MALT		

индекс фолликулярных лимфом (Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI2)) [6,8].

Согласно данным Armitage и соавторов, к группе с наилучшим прогнозом, где 5-летняя выживаемость составляет более 70%, относятся больные с фолликулярной, анапластической крупноклеточной и MALT-лимфомами. Вторую группу составляют пациенты со ЗЛ из малых лимфоцитов, лимфоплазмочитарной Л, опухолями из клеток маргинальной зоны, при которых 5-летняя выживаемость составляет от 50 до 70%. К группе пациентов со ЗЛ, при которых 5-летняя выживаемость колеблется в пределах 30–50%, относятся больные с лимфомой Беркитта и В-крупноклеточной Л. В группу с наихудшим прогнозом входят пациенты с Л из клеток мантимальной зоны, Т-лимфообластными и из зрелых периферических Т-клеток [9]. Один из вариантов исхода лимфомы – лейкомизация, в случае поражение костного мозга [6].

**Заключение:** современная диагностика злокачественных лимфопротератиных заболеваний осуществляется патологами и онко-гематологами с учетом Классификация ВОЗ 2008 года [6]. Диагноз должен основываться на результатах

1. Клинических данных;
2. Патогистологических данных;
3. ИГХ исследованиях;
4. Результатах цитоморфологических исследований периферической крови и пунктатов КМ, дополненные данными иммунофенотипирования клеток;

5. Данные молекулярно-генетического анализа (для уточнения диагноза, в ряде сомнительных случаев).

*Рецензент: д.мед.н., профессор В.С. Чешук*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2011-2012: Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби в Україні / [Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О., та інші.]; під ред. Щепотіна І.Б. – К.: Національний інститут раку, 2013. – (Бюлетень Національного канцер-ресстру України, №14).
2. Стандарты диагностики и лечения неходжкинских лимфом в мире и в Украине: комментарии специалистов / И.А. Крячок, О.В. Пономарева // Здоровье Украины. – № 13-14. – 2008.
3. SEER Cancer Statistics Fact sheets: Non-Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute 2013 .Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>.
4. Диагностика и определение распространенности (стандартизоване) Неходжкинських лимфом / И.В. Поддубная, Е.А. Деміна // Практическая онкология. – № 3. – Том 5. – 2004. – с.176-184
5. О природе и новой классификации лимфоидных опухолей / Д.Ф. Глузман [и др.] // Онкология. – №2. – Том 14. – 2012. – с.117-125.
6. Genentech USA/ Non-Hodgkin's Lymphoma a histopathologic and prognostic evaluation/ Biooncology. – 2010.
7. Cabanillas F. Non-Hodgkin's lymphoma: the old and the new. Elsevier Inc.2011.
8. Sarkozy C, Baseggio L, and oth. Peripheral blood involvement in patients with follicular lymphoma: a rare disease manifestation associated with poor prognosis. Hospices Civils de Lyon (HCL)/Pierre Benite Cedex, France.2013.
9. William BM, Armitage JO. International analysis of the frequency and outcomes of NK/T-cell lymphomas. Best Pract Res Clin Haematol. 2013.

## ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ НЕХОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМ

*Бусленко Ю.А.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна*

**Резюме.** Представлено аналіз літератури, присвяченої питанню оптимізації алгоритмів класифікації та діагностики хворих на Неходжкінські лімфоми. Розглядаються ключові моменти у розвитку технологій діагностики і спроб класифікувати пухлини лімфоїдної тканини. Представлені нові аспекти покладені в новітню класифікацію ВОЗ 2008 року. Вивчено дані літератури з клінічних досліджень із застосуванням прогностичних індексів.

**Ключові слова:** НХЛ, клінічна класифікація, морфологічні класифікації, діагностика НХЛ, прогнозування наслідків.

## PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

*I. Buslenko*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Summary.** Presents an analysis of the literature on the optimization algorithms of classification and diagnosis of patients with non-Hodgkin lymphomas. Examines the key stages in the development of diagnostic technologies and attempts to classify tumors of lymphoid tissue. Presented new aspects put in the latest WHO classification 2008. Explored the literature on clinical studies using prognostic indices.

**Key words:** NHL, clinical classification, morphological classifications, diagnostics of NHL, prognosis.