

Д.Ф. Глузман
Л.М. Склярченко
С.В. Коваль
Т.С. Ивановская
Л.Ю. Полудненко
Н.И. Украинская

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: лимфоидные опухоли, диагностика, классификация ВОЗ.

О ПРИРОДЕ И НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ЛИМФОИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Резюме. Рассматриваются ключевые этапы развития диагностики и становления разных классификаций опухолей лимфоидной ткани. Представлена новая классификация лимфоидных опухолей ВОЗ с учетом применения современных иммуногистохимических, иммуноцитохимических и молекулярно-генетических исследований. Особое внимание акцентировано на практическом использовании новой классификации для верификации злокачественных лимфоидных новообразований В-клеточной природы, учитывая распространенность их среди населения Украины.

Лимфоидные новообразования (ЛН) — гетерогенная группа опухолей, возникающих из различных типов клеток лимфоидной ткани. С учетом клинико-гематологических проявлений различают следующие: ЛН с преимущественным поражением лимфатических узлов (ЛУ) разной локализации, первично экстранодальные и диссеминированные, или лейкемические.

Лимфомы (Л) относятся к тем немногим формам опухолей, смертность от которых в последние 2–3 десятилетия продолжает неуклонно повышаться. 5-летняя выживаемость взрослых больных с неходжкинскими лимфомами (НХЛ), по данным Национального ракового института США, составляет немногим более 50%. По данным Национального канцер-регистра Украины, в 2009 году лимфома Ходжкина (ЛХ) была выявлена у 1202 больных, НХЛ — у 2225 пациентов. В последней группе смертность на протяжении первого года после установления диагноза составила 36%.

Л диагностируются на основе гистологического изучения материала биопсии ЛУ или экстранодальных очагов поражения. Результаты исследования срезов, окрашенных гематоксилином-эозином или по Романовскому — Гимзе, позволяют определить вид новообразования, характер роста (диффузный или нодулярный), провести дифференциальную диагностику с метастазами низкодифференцированных опухолей, с воспалительными процессами, реактивно-гиперпластическими изменениями [1, 2]. При уточненном выделении отдельных форм и вариантов Л важным является цитологическое изучение отпечатков удаленных при биопсии ЛУ. В настоящее время для целей дифференциальной диагностики и уточнения гистогенеза различных форм НХЛ и гистологических вариантов ЛХ все шире используются иммуногистохимические (ИГХ) реакции и методы молекулярно-генетического анализа [3].

Первая морфологическая классификация злокачественных Л (ЗЛ) была разработана Е.А. Gall и Т.В. Mallory в 1942 г. [4]. Она базировалась на данных гистологического исследования материала и анализе клинических данных 618 больных. Эта классификация, включавшая также болезнь Ходжкина

(лимфогранулематоз) в качестве отдельного типа Л, широко использовалась в США. В 1944 г. Н. Jackson и F. Parker были выделены отдельные подтипы болезни Ходжкина. Более 50 лет тому назад появилась разработанная, а затем усовершенствованная классификация Л.Н. Rappaport. Она также основывалась на описательных морфологических признаках, но в ней принимался во внимание характер опухолевого роста — нодулярный (узловатый) или диффузный и цитологические особенности опухолевых клеток. Тогда же, в 1966 г., R. Lukes, J. Butler и E. Nicks опубликовали новую классификацию болезни Ходжкина, включающую 6 подтипов, в том числе новые — вариант нодулярного склероза и смешанноклеточный. Позже число гистологических вариантов болезни Ходжкина было уменьшено до 4.

В 60–70-х гг. XX ст. были сделаны открытия революционного характера, углубившие наши знания о природе и функциях клеток иммунной системы, которые привели к пересмотру существовавших представлений о ЛН. Оказалось, что лимфоциты, считавшиеся конечной стадией дифференцировки клеток этого ряда, способны к бластной трансформации. При действии митогенов и антигенов они имеют способность превращаться в крупные клетки, предрасположенные к пролиферации. Было установлено существование различных линий лимфоцитов (Т-, В- и ЕК-клетки), которые не отличаются по цитоморфологическим признакам, но имеют различные пути созревания и функциональные свойства. В начале 70-х было установлено наличие на поверхностных мембранах лимфоцитов антигенов и рецепторов, выявление которых позволяет идентифицировать линейную принадлежность и уровень дифференцировки неопластических лимфоидных клеток. Стало ясно, что клетки Л, подобно их нормальным аналогам, должны принадлежать к определенным субпопуляциям В- и Т-/ЕК-клеток и иметь соответствующие гистогенетические маркеры. Новые представления о природе клеток, относящихся к системе мононуклеарных фагоцитов, показавшие, что они не являются производными

ретикулярных клеток, также привели к пересмотру некоторых положений. В частности, стало ясно, что термины «гистиоцитарная лимфома» и «ретикуло-саркома» нельзя считать синонимами. В дальнейшем гистогенез этих опухолей был уточнен на основе результатов современных ИГХ исследований.

Морфофункциональные классификации лимфом.

Приведенные выше данные были положены в основу морфофункциональных подходов к созданию новых классификаций ЛН. Важными для изучения их гистогенеза оказались концепции, связанные с исследованием природы и этапов развития клеток зародышевых центров (ЗЦ) лимфоидных фолликулов и возникающих из них опухолей. Основой подхода, выдвигавшегося американскими исследователями и базировавшегося на корреляции иммунологических признаков с данными морфологических исследований, служило признание того, что тип злокачественных клеток, производных трансформированных В-клеток центров фолликулов, и Т-клеток, может быть распознан при гистологическом исследовании. Классификации Lukes — Collins, Dorfman, Bennett были впервые опубликованы в 1975 г.

С указанными классификациями конкурировала предложенная К. Leppert и соавторами (Институт патологии, г. Киль, Германия) схема, получившая название Кильской. Важной отличительной чертой Кильской классификации было выделение среди В- и Т-клеточных Л 2 групп опухолей — с низкой и высокой степенью злокачественности. Практически в то же время была опубликована классификация ВОЗ гистологических и цитологических вариантов опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей (1976), подготовленная G. Mathe, H. Rappaport и соавторами.

Названные выше классификации ЛН имели ряд существенных недостатков: незавершенность и сложность построения, многообразие наименований опухолей одного типа. Попытка преодоления указанных трудностей была предпринята 30 лет тому назад международной группой экспертов, предложившей так называемое Рабочее определение (Working Formulation (1982)). Принятию этой классификации предшествовала почти 5-летняя работа крупных специалистов-патологов в рамках Проекта по патогистологической классификации НХЛ под эгидой Национального института рака (США). Исследователи пытались прояснить возможность создания общего языка для обозначения нозологических форм в различных классификационных схемах — “Lymphoma Esperanto”. Был сделан вывод, что все рассмотренные классификационные схемы в достаточной мере воспроизводимы, но ни одна из них не имеет существенных преимуществ перед другими. На основе компромисса было принято Рабочее определение — классификация, учитывающая характер роста (нодулярный или диффузный), цитологические признаки трансформированных клеток опухолей и степень злокачественности Л. Рабочее определение быстро стало

популярным, особенно среди клиницистов в США, и в значительной мере вытеснило классификацию H. Rappaport и G. Mathe. В то же время во многих центрах продолжали использовать классификацию Lukes — Collins. Кильскую классификацию в большей степени применяли в странах Европы и Азии. В этой ситуации онкогематологи и патологи продолжали испытывать трудности при интерпретации полученных результатов. Помимо этого, в 80-х — начале 90-х гг. прошлого столетия был описан ряд новых заболеваний, не входивших в существовавшие в то время классификации.

Эра МкАТ, ИГХ и молекулярно-генетических исследований. После разработки G. Kohler и С. Milstein в 1975 г. гибридной технологии получения МкАТ эти высокоспецифические и чувствительные реагенты стали широко применяться во многих лабораториях мира вместо ранее использовавшихся для этих целей ксеногенных антисывороток. Первые МкАТ против дифференцировочных антигенов лимфоцитов человека были получены в 1979 г. В дальнейшем была предложена система, подразделенная на кластеры дифференцировки (CD), включавшая различные антигены поверхностных мембран, цитоплазмы и ядер клеток различных органов и тканей. На последнем 8-м Рабочем совещании она была переименована в HCDM (Дифференцировочные молекулы клеток человека); в настоящее время включает более 350 кластеров. В начале МкАТ использовались для изучения иммунофенотипа изолированных лимфоидных и кроветворных клеток в клеточных взвесах и несколько позднее в криостатных срезах. В дальнейшем D. Mason, C.R. Taylor, H. Stein и другие исследователи адаптировали ИГХ методы с использованием ферментной метки для изучения рутинных срезов фиксированных в формалине и заключенных в парафин тканей. Очень быстро, благодаря тому, что в парафиновых срезах лучше сохраняются цитоморфологические признаки изучаемых клеток, предложенные методы стали доступны широкому кругу патологов. Был охарактеризован иммунофенотип многих НХЛ В- и Т-клеточного происхождения [4–7]. Одновременно был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических механизмов развития ЛН. Первыми были 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 антигена и реаранжировку онкогенов, используя парафиновые срезы, и дала возможность исследовать генетические изменения на уровне одной клетки.

Первой попыткой создания современной классификации Л на основе гистоморфологических принципов и новых представлений о происхождении, этапах дифференцировки и функциональных особенностях клеток иммунной системы, с учетом данных мелекулярно-генетического анализа и

клинико-гематологических признаков, вероятно, следует считать так называемую Пересмотренную (подвергшуюся ревизии) Европейско-Американскую классификацию ЛН (REAL classification) [8, 9].

Иммуноцитохимические (ИЦХ) исследования с использованием МкАТ к различным гистогенетическим маркерам (линейноспецифическим и дифференцировочным антигенам лимфоцитов, белкам цитоскелета, онкофетальным, ткане- и органоспецифическим антигенам и др.) также дают возможность различать лимфоидные и нелимфоидные низкодифференцированные новообразования (рак, меланома, саркома, герминогенные опухоли) и метастатические поражения ЛУ; проводить уточненную субклассификацию НХЛ. В частности, на этой основе проводится выделение Т-/ЕК- и В-клеточных Л, новообразований гистиоцитарной природы, опухолей, возникающих из дендритных клеток; разграничение лимфобластных Л, возникающих из лимфоидных клеток-предшественников, и новообразований из зрелых (периферических) Т- и В-лимфоцитов; уточненная дифференциальная диагностика Л из малых В-лимфоцитов (из клеток ЗЦ лимфоидных фолликулов или из клеток мантийной и маргинальной зоны) и т. д. Ключевые этапы классификации лимфоидных новообразований представлены в табл. 1.

Рассматривают разные этиологические факторы и патогенетические механизмы, лежащие в основе возникновения ЗЛ, которые, по мнению крупнейших экспертов-патологов, необходимо принимать во внимание при классификации этой группы новообразований (табл. 2.). При некоторых формах Л в неопластических клетках выявлена интеграция вирусных генов. Установлено, что герпесвирус Эпштейна — Барр (EBV) способен вызывать трансформацию В-, Т- и ЕК-клеток. Не вызывает сомнений роль ре-

тровируса HTLV-1 и герпесвируса HHV-8/KSHV в патогенезе Т-клеточного лейкоза/Л взрослых, первичной Л эксудатов и Л, ассоциированной с мультицентрической болезнью Кастанелана.

Таблица 1

Ключевые этапы классификации ЛН

1942	E.A. Gall, T.B. Mallory Первая морфологическая классификация Л
1947	H. Jackson, F. Parker Классификация подтипов болезни Ходжкина (лимфогранулематоза)
1956	H. Rappaport Усовершенствованная классификация НХЛ
1966	R. Lukes, J. Butler, E. Hicks Современная классификация ЛХ (лимфогранулематоза)
1973	K. 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

Отмечено, что нарушения в клетках (блок дифференцировки) происходят на разных стадиях клеточного развития. На рис. 1 [4] представлены основные этапы дифференцировки В-клеток в центральных и периферических органах лимфопоэза и их связь с различными формами В-клеточных Л. Известно, что предшественники В-клеток, созревающие в костном

Таблица 2

Патогенетические механизмы, лежащие в основе классификации ЗЛ

Л, ассоциированные с инфекционными агентами	
Назальные, кожные ЕК-/Т-клеточные Л и опухоли с системными проявлениями	HHV-4/EBV (вирус Эпштейна — Барр)
Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых	HTLV1 (вирус Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых)
Лимфома маргинальной зоны	<i>H. pylori</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>C. jejuni</i> , вирус гепатита С, другие
Первичная лимфома эксудатов, В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с мультицентрической болезнью Кастанелана	HHV-8/KSHV (вирус саркомы Капоши)
Плазмобластная лимфома, лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, классическая лимфома Ходжкина	EBV (часть случаев)
Л с нарушениями регуляции апоптоза	
Фолликулярная лимфома	<i>BCL2/IGH</i>
MALT-лимфома	<i>AP12/MALT1</i> и варианты
Л с нарушением регуляции клеточного цикла	
Лимфома из клеток мантийной зоны	<i>CCND1/IGH</i>
Лимфома Беркитта	<i>MYC/IGH</i> и варианты
Л с нарушениями регуляции сигнальных путей клетки и транскрипционных факторов	
Анапластическая крупноклеточная лимфома	<i>NPM/ALK</i> и варианты
Диффузные В-крупноклеточные лимфомы	<i>BCL6</i> , <i>NFKB</i> , <i>Stat6</i>
Л, ассоциированные с гиперчувствительностью организма, врожденной или приобретенной	
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией	Генетические, аллергия к белку пшеницы
Экстранодальные и системные EBV+ Т/ЕК	Генетические, реакция организма на EBV
Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома	Иммуносупрессия в комбинации с хронической антигенной стимуляцией
Лимфоматоидный гранулематоз	Частичная дисфункция иммунной системы и EBV
Лимфома Беркитта	Поликлональная активация В-клеток с или без иммуносупрессии (малария, ВИЧ)
Посттрансплантационные и другие ятрогенные лимфопролиферативные заболевания	Ятрогенная иммуносупрессия

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

мозгу (КМ), могут подвергаться апоптозу или превращаться в наивные (девственные) В-клетки, которые после антигенного воздействия и бластной трансформации дают начало короткоживущим плазматическим клеткам или поступают в ЗЦ лимфоидных фолликулов, где происходят соматические мутации. Центробласты (трансформированные клетки ЗЦ) подвергаются апоптозу или превращаются в centrocytes. Из последних возникают долгоживущие плазматические клетки и В-клетки памяти маргинальной зоны. В нижней части рис. 1 представлены формы опухолей, развивающиеся из В-клеток, подвергшихся трансформации в центральных и периферических органах лимфопоэза.

На рис. 2 [4] представлены функциональные свойства и основные этапы дифференцировки Т-клеток и их связь с различными формами Т-клеточных ЗЛ. Лимфоидные предшественники Т-клеток из КМ поступают в тимус, где проходят ряд этапов созревания: различные типы наивных (девственных) Т-клеток, $\alpha\beta$ Т-клетки, $CD4^+$ или $CD8^+$ Т-лимфоциты. Покидая тимус, Т-лимфоциты включаются в формирование реакций адаптивного (специфического, приобретенного) иммунитета; они могут подвергаться бластной трансформации и далее превращаться в эффекторные (регуляторные $CD4^+$ или цитотоксические $CD8^+$) клетки или Т-клетки памяти. Та-

ким образом, популяция Т-клеток представляет собой гетерогенный функциональный комплекс. ЗЦ лимфоидных фолликулов содержат регуляторные Т-клетки (Т-хелперы фолликулов — ТХФ). При антигенной стимуляции реакции Т-клеток могут осуществляться как независимо от ЗЦ, так и в контексте реакций ЗЦ. Отмечено, что Т-клеточные Л, возникающие из $\alpha\beta$ Т-клеток (система адаптивного иммунитета), встречаются чаще и поражают преимущественно ЛУ у взрослых. Клетки системы естественного (врожденного) иммунитета: ЕК (естественные киллерные клетки — ЕКК), $\gamma\delta$ Т-клетки (проходящие внетимическую дифференцировку) и ЕК-подобные Т-клетки, — осуществляют неспецифический цитотоксический эффект и не формируют иммунологическую память. Л из таких клеток являются зеркальным отражением последних (содержат зрелые клетки) и представлены преимущественно экстра-нодальными опухолями.

Подробное изучение стадий дифференцировки В- и Т-клеток в центральных и периферических органах лимфопоэза и исследование экспрессируемых на этих стадиях ИЦХ маркеров позволяют четко классифицировать ЗЛ разного клеточного происхождения и выявить стадию развития клетки, на которой произошел блок дифференцировки (табл. 3). А выявление специфических молекулярно-генети-

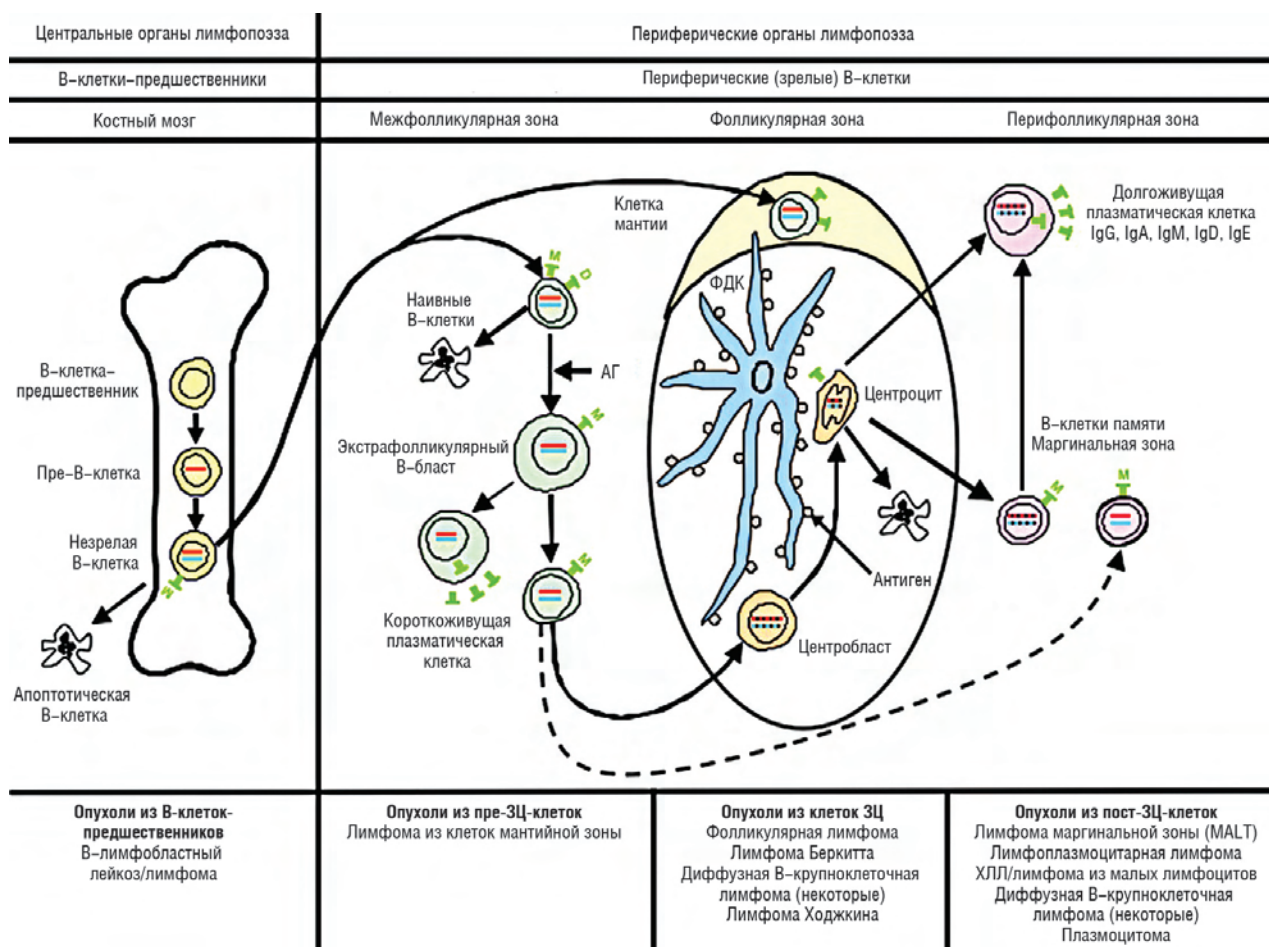


Рис. 1. Основные этапы дифференцировки В-клеток в центральных и периферических органах лимфопоэза и их связь с возникновением различных форм В-клеточных опухолей

ческих признаков злокачественных клеток дает возможность использовать эти знания для современной классификации ЛН [9, 10] (табл. 4).

В 2008 г. опубликована новейшая классификация ВОЗ (4-го пересмотра), в создании которой при-

мали участие 130 патологов из 22 стран [11]. Новая классификация строилась на достигнутых ранее результатах и одновременно содержит новые положения, открывающие пути к лучшему определению гетерогенных или неясных нозологических форм. Не-

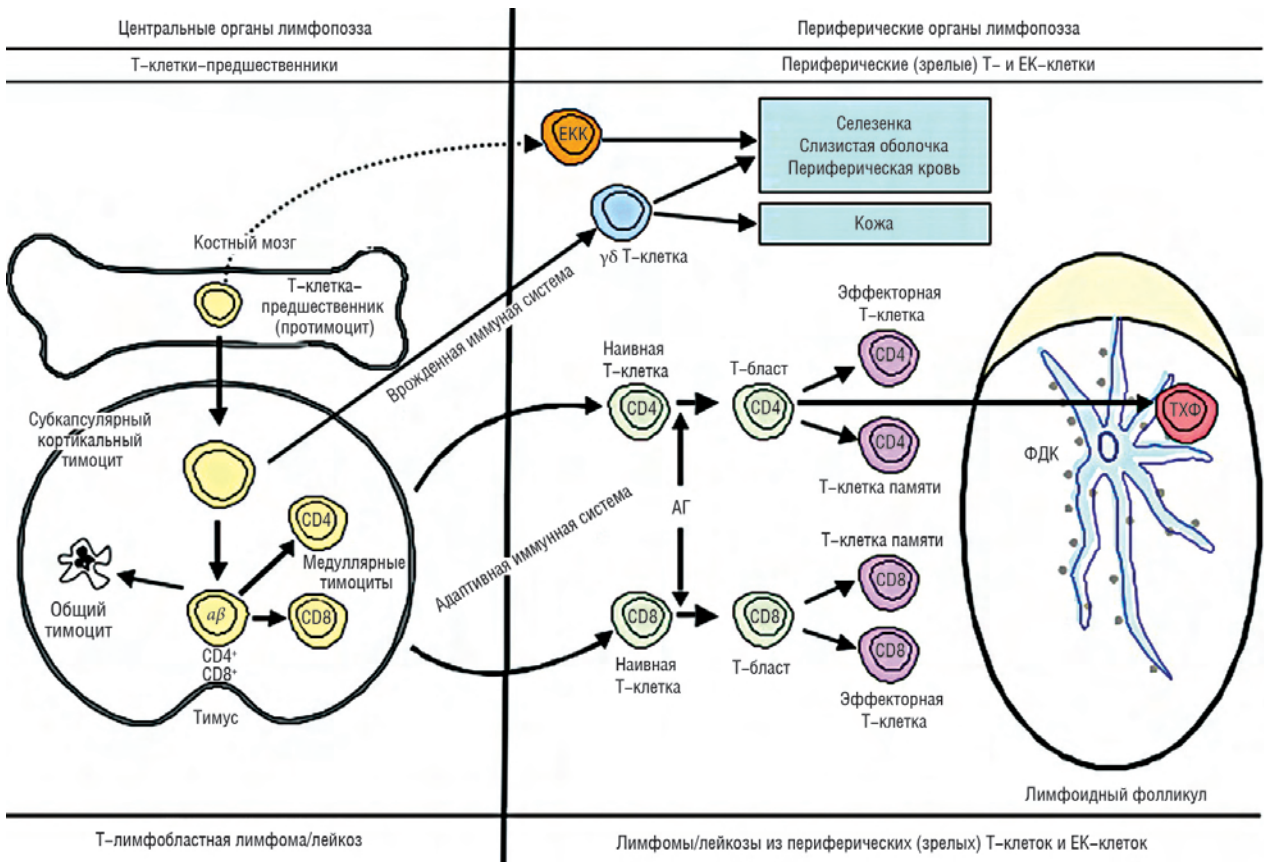


Рис. 2. Основные этапы дифференцировки Т-клеток в центральных и периферических органах лимфопоэза и их связь с возникновением различных форм Т-клеточных опухолей

Таблица 3

Основные ИЦХ признаки патологических клеток при лимфопролиферативных заболеваниях В-клеточной природы	
Нозологическая форма	ИЦХ маркеры
В-ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов	CD19 ⁺ , CD23 ⁺ , CD5 ⁺ , CD20 ^{low} , Ig ^{low} , CD25 ⁻
В-пролимфоцитарный лейкоз	CD19 ⁺ , CD22 ⁺ , CD20 ⁺ , Ig ⁺ , CD79a ⁺ , CD79b ⁺ , CD25 ^{+/+} , CD10 ⁻ , CD23 ⁻ , CD5 ⁻ ; КФ – тарtrateзистентная
НХЛ мантийной зоны	Ig ⁺ , CD19 ⁺ , CD22 ⁺ , CD20 ⁺ , CD24 ⁺ , CD79a ⁺ , CD5 ⁺ , CD43 ⁺ , циклин D1 ⁺ , CD10 ⁻ , CD23 ⁻ , CD25 ⁻
НХЛ из центров фолликулов	CD19 ⁺ , CD22 ⁺ , CD10 ⁺ , CD23 ^{+/+} , CD5 ⁻ , CD25 ⁻
НХЛ маргинальной зоны	CD19 ⁺ , CD20 ⁺ , CD22 ⁺ , CD10 ⁻ , CD5 ⁻ , CD23 ⁻ , CD25 ⁻
Волосатоклеточный лейкоз	CD20 ⁺ , CD22 ⁺ , CD25 ⁺ , CD11c ⁺ , CD103 ⁺ , CD123 ⁺ , CD10 ⁻ , CD5 ⁻ , CD23 ⁻ ; КФ – тарtrateзистентная
НХЛ селезенки с «ворсинчатыми» лимфоцитами	CD19 ⁺ , CD20 ⁺ , CD24 ⁺ , CD79a ⁺ , CD10 ⁻ , CD5 ⁻ , CD23 ⁻ , CD25 ⁻ , CD11c ⁻
Лимфоплазмочитарная лимфома	Ig ⁺ , CD19 ⁺ , CD20 ⁺ , CD79a ⁺ , CD38 ⁺ , CD22 ^{+/+} , CD23 ^{+/+} , CD25 ^{+/+} , CD11c ^{+/+} , CD5 ⁻ , CD10 ⁻ , CD103 ⁻

Таблица 4

Характерные цитогенетические аномалии и экспрессия онкогенов и генов-супрессоров опухолей при различных типах НХЛ		
Нозологическая форма	Специфические транслокации хромосом	Онкогены и гены-супрессоры
Фолликулярная лимфома	t(14;18)(q32;q21)	BCL2
Лимфоплазмочитарная лимфома	t(9;14)(p13;q32)	PAX5
Мантийноклеточная лимфома	t(11;14)(q13;q32)	BCL1
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа	t(11;18)(q21;q21)	API, ML2
Лимфома Беркитта	t(8;14)(q24;q32) t(8;22)(q24;q11) t(2;8)(p12;q24)	C-MYC
Диффузная лимфома из крупных В-клеток	Транслокация с вовлечением 3q27	BCL6
Лимфобластная лимфома/лейкоз из Т-клеток-предшественников	t(1;14)(p32-34;q11)	TAL 1
Анапластическая крупноклеточная лимфома, первично системного типа	t(2;5)(p23;q35) Варианты транслокаций с вовлечением 2p23, в том числе t(1;2), t(2;3) inv(2)(p23;q35)	NPM, ALK ALK и другие гены-партнеры

которые изменения включают введение временных (предварительных) пограничных категорий, распознавание небольших клонов лимфоидных популяций, идентификацию заболеваний, характеризующихся поражением специфических анатомических зон или другими клиническими признаками, включая возраст. Нерешенными остаются патогистологические прогностические факторы при наиболее часто встречающихся заболеваниях, таких как фолликулярная Л, диффузная В-крупноклеточная Л, периферическая Т-клеточная Л. В последние годы большое внимание уделялось вопросам частичного сходства (перекрытия) цитоморфологических и иммунофенотипических признаков между классической ЛХ и некоторыми В-крупноклеточными НХЛ (первичной медиастиальной В-крупноклеточной Л и гистологическим вариантом нодулярного склероза с поражением средостения классической ЛХ). В большинстве случаев может быть установлен тот или другой диагноз, но, вероятно, должна существовать истинная биологическая «серая» зона между этими нозологическими формами. Оба заболевания с поражением средостения встречаются чаще в молодом возрасте и имеют сходные профили экспрессии ряда генов. Новая классификация ВОЗ 2008 г. включает временную категорию В-клеточных опухолей с признаками, промежуточными между диффузной В-крупноклеточной Л и ЛХ. Эти опухоли встречаются преимущественно у молодых мужчин и, по-видимому, являются более агрессивными, чем первичная В-крупноклеточная Л средостения или вариант нодулярного склероза при классической ЛХ.

К категории пограничных отнесена также В-клеточная Л, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между лимфомой Беркитта и диффузной В-крупноклеточной Л. В клетках Л этого типа, характеризующихся агрессивным клиническим течением, определяются транслокации генов *C-MYC* и *BCL2*.

Отличительным свойством многих ЛН является способность к опухолевой прогрессии. В лимфоидной ткани не существует «доброкачественных опухолей». Ранние признаки лимфомогенеза трудно выявить. Возможно, это связано с функциональными особенностями лимфоидных клеток, способных к рециркуляции и обладающих «эффектом дома». В классификации ВОЗ 2008 г. затрагивается тема клональной экспансии В-клеток и, в меньшей степени, Т-клеток и связанных с этим клинических проявлений. Например, почти у 70% взрослых в крови обнаруживается клон циркулирующих В-клеток памяти с $t(14;18)(q32;q21)$, но эти клетки не имеют других генетических aberrаций, необходимых для развития опухолевого процесса. У 3–5% здоровых взрослых людей и более чем у 10% лиц с лимфоцитозом обнаруживается в крови моноклональная популяция В-клеток с иммунофенотипом и генетическими аномалиями, характерными для клеток при хроническом лимфолейкозе (так называ-

емый моноклоновый В-клеточный лимфоцитоз). Но в этих случаях очень редко наблюдается развитие лейкоза. Имеются также сообщения о наличии у детей реактивной гиперплазии лимфоидных фолликулов, при которой в ЗЦ содержится клональная популяция $CD10^+$ В-клеток. Но при этом не происходит прогрессирования процесса с переходом в Л. Низкий риск прогрессирования отмечается также при Л маргинальной зоны у детей, при опухолях с клональной пролиферацией Т-клеток (лимфоматоидный папулез, системный $CD30^+$ лимфопрлиферативный процесс с поражением кожи).

В классификации ВОЗ 2008 г. подчеркивается важность учета анатомической локализации опухоли. Помимо MALT-лимфом, первичных В-крупноклеточных Л средостения, Л кожи, в качестве отдельных форм рассматриваются Л центральной нервной системы и другие экстранодальные ЛН.

Возраст также служит важным фактором при определении природы опухоли. Описаны встречающиеся в детском возрасте локализованные Л маргинальной зоны и фолликулярная, имеющие благоприятный прогноз. По патогенезу они отличаются от морфологически сходных Л у взрослых. Так, в клетках фолликулярных Л у детей не обнаруживается транслокация $t(14;18)(q32;q21)$ и не экспрессируется белок *BCL2*. Другие Л, например EBV^+ диффузная В-крупноклеточная Л, напротив, диагностируются более часто у людей пожилого возраста.

Много внимания уделялось поиску патогистологических признаков, которые могли бы быть использованы в качестве прогностических и определяющих реакцию на терапию при двух наиболее частых формах Л — фолликулярной и диффузной В-крупноклеточной. При фолликулярных Л с учетом процентного содержания центробластов традиционно выделялись опухоли с 1, 2 и 3-й степенью злокачественности. В соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. предлагается объединить новообразования 1-й и 2-й степени в одну группу — Л с низкой степенью (low grade) злокачественности. Среди фолликулярных Л 3-й степени с учетом наличия или отсутствия резидуальных центроцитов выделяют 2 подтипа (3А и 3Б), между которыми рядом исследователей установлены биологические отличия. Во многих случаях фолликулярные Л подтипа 3Б, как показано при молекулярно-генетических исследованиях, тесно связаны с диффузными В-крупноклеточными Л. После выделения специфических новых подтипов диффузных В-крупноклеточных Л все еще остается достаточно большая группа опухолей этого типа, при которых одних только морфологических признаков недостаточно для установления возможного прогноза и реакции на терапию. Большие надежды возлагаются на поиск дополнительных иммунофенотипических или цитогенетических маркеров.

Авторы классификации ВОЗ 2008 г. обращают внимание патологов и врачей-онкогематологов на полученные в последнее время новые интригую-

щие данные по установлению линейной пластичности гемопоэтических клеток и возникающих из них новообразований. В нормальных В-клетках нарушения в обратной регуляции, происходящие при участии регуляторного фактора PAX-5, могут приводить к репрограммированию незрелых и зрелых В-клеток в моноциты и даже Т-клетки. Описаны ЛН Т- и В-клеточного типа, при которых развивались клонально связанные с ними гистиоцитарные опухоли. Сообщалось о подобном феномене при фолликулярных Л. Эти данные заставляют осторожнее подходить к интерпретации значения реаранжировки генов антигенов-рецепторов в установлении линейного происхождения клеток новообразований.

Классификация ВОЗ (2008) опухолей из зрелых В-, Т- и ЕК-клеток [11].

Опухоли из зрелых В-клеток: Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов; В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (рис. 3); Лимфома маргинальной зоны селезенки (рис. 4); Волосатоклеточный лейкоз; Селезеночная лимфома/лейкоз, неклассифицируемая*; Диффузная лимфома красной пульпы селезенки из малых В-клеток*; Волосатоклеточный лейкоз, вариант*; Лимфоплазмоцитарная лимфома (рис. 5); Макроглобулинемия Вальденстрема; Болезни тяжелых цепей: болезнь α -тяжелых цепей, болезнь γ -тяжелых цепей, болезнь μ -тяжелых цепей; Плазмочелюстная миелома; Солитарная плазмочелюстная кость; Внекостная плазмочелюстная; Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT-лимфома); Лимфома маргинальной зоны ЛУ; Лимфома маргинальной зоны ЛУ детского возраста*; Фолликулярная лимфома (рис. 6); Фолликулярная лимфома детского возраста*; Первичная кожная лимфома из клеток центров фолликулов; Лимфома из клеток мантийной зоны (рис. 7); Диффузная В-крупноклеточная лимфома, неспецифицированная иным образом; В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами; Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС; Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома нижних конечностей; EBV⁺ диффузная В-крупноклеточная лимфома пожилых*; диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением; Лимфоматоидный гранулематоз; Первичная В-крупноклеточная лимфома средостения (тимуса); Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома; ALK⁺ В-крупноклеточная лимфома; Плазмобластная лимфома; В-крупноклеточная лимфома, возникающая при ассоциированной с HHV-8 мультицентрической болезни Кастанмана; Первичная лимфома экссудатов; Лимфома Беркитта (рис. 8); В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта; В-клеточная лим-

фома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между В-крупноклеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина.

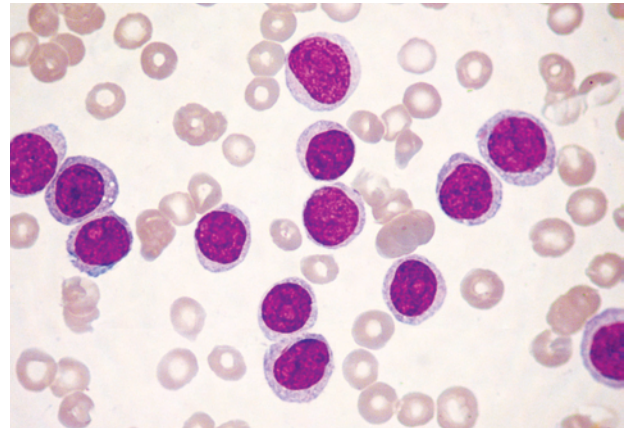


Рис. 3. Морфология патологических В-клеток (пролимфоцитов) при В-пролимфоцитарном лейкозе. Окраска по Паппенгейму. Ув. $\times 100$

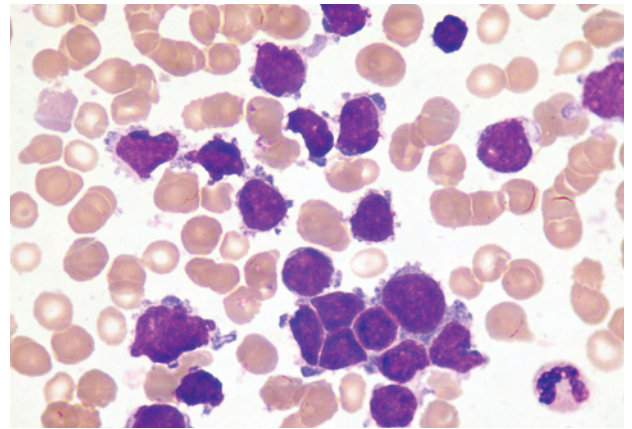


Рис. 4. «Ворсинчатые» В-лимфоциты в мазках КМ при лейкоемизации Л маргинальной зоны селезенки. Окраска по Паппенгейму. Ув. $\times 100$

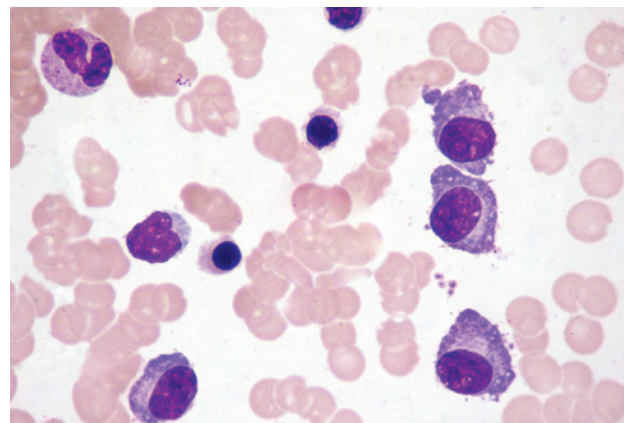


Рис. 5. В-лимфоцит и плазматические клетки с признаками атипичности в КМ при лимфоплазмоцитарной Л. Окраска по Паппенгейму. Ув. $\times 100$

Опухоли из зрелых Т- и ЕК-клеток: Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз; Лимфоцитарный лейкоз из больших гранулоцитарных Т-клеток; Хронический лимфопролиферативный процесс из ЕК-клеток*; Агрессивный ЕК-клеточный лейкоз (рис. 9); Системное EBV⁺ Т-клеточное лимфопролиферативное заболева-

*Условные (предварительные) нозологические формы, для распознавания которых в качестве отдельных заболеваний, по мнению рабочей группы ВОЗ, данных пока недостаточно.

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ние детского возраста; Лимфома с водянистыми везикулами, напоминающая коровью оспу; Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых; Экстранодальная ЕК-/Т-клеточная лимфома, назальный тип; Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией; Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома; Подкожная паникулитоподобная Т-клеточная лимфома; Грибовидный микоз; Синдром Сезари; Первичные кожные CD30⁺ Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания: лимфоматоидный папулез, первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома; Первичная кожная $\gamma\delta$ Т-клеточная лимфома; Первичная кожная агрессивная эпидермотропная лимфома из цитотоксических CD8⁺ Т-клеток^{*}; Первичная кожная лимфома из малых/средних CD4⁺ Т-клеток^{*}; Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная иным образом; Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома; Анапластическая крупноклеточная лимфома, *ALK*⁺; Анапластическая крупноклеточная лимфома, *ALK*^{*}.

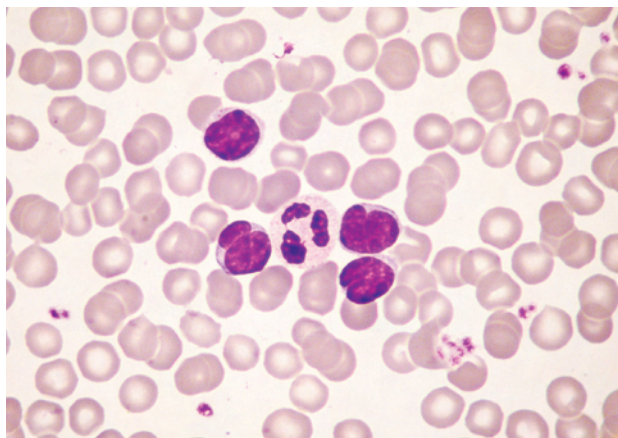


Рис. 6. Циркулирующие в периферической крови малые В-лимфоциты из ЗЦ лимфоидных фолликулов (центроциты) имеют глубоко рассеченные ядра. Окраска по Паппенгейму. Ув. $\times 100$

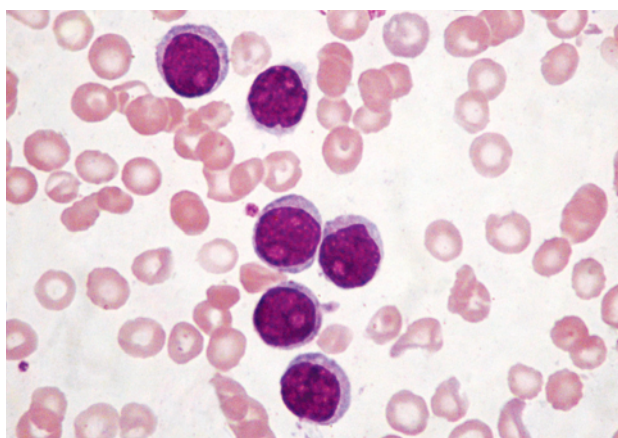


Рис. 7. При Л из клеток мантийной зоны в фазе лейкемизации субстратные клетки подобны бластам при остром лейкозе. Окраска по Паппенгейму. Ув. $\times 100$

Лимфома Ходжкина: Нодулярная лимфома с преобладанием лимфоцитов; Классическая лимфома Ходжкина (гистологические варианты): нодулярный склероз, богатая лимфоцитами, смешанноклеточная, лимфоидное истощение.

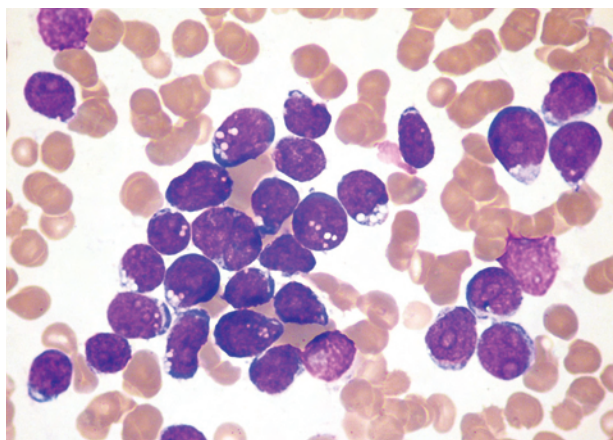


Рис. 8. Патологические В-клетки в КМ при лейкемической фазе лимфомы Беркитта. Окраска по Паппенгейму. Ув. $\times 100$.

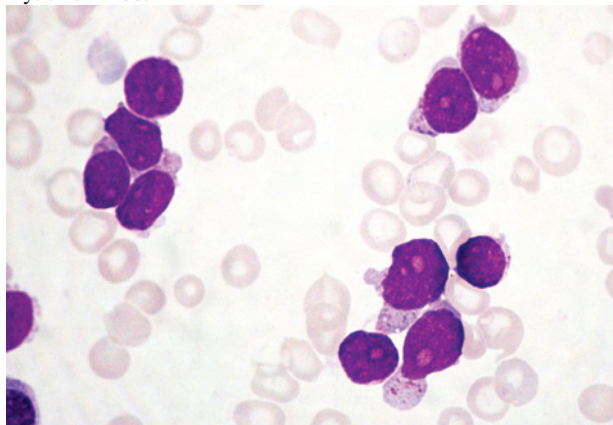


Рис. 9. Бластоподобные клетки с обширной гранулированной цитоплазмой при высокоагрессивном ЕК-клеточном лейкозе. Окраска по Паппенгейму. Ув. $\times 100$

Лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с иммунодефицитом: Лимфопролиферативные заболевания, ассоциированные с первичными нарушениями; Лимфомы, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией; Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛПЗ); Плазмоцитарная гиперплазия и ПТЛПЗ, подобное инфекционному мононуклеозу; Полиморфные ПТЛПЗ; Мономорфные ПТЛПЗ; ПТЛПЗ по типу классической лимфомы Ходжкина^{**}; Другие ятрогенные, ассоциированные с иммунодефицитом лимфопролиферативные заболевания.

Выделявшиеся в классификациях REAL и новой ВОЗ типы Л имеют биологические и клиничко-патологические особенности. Среди них опухоли, характеризующиеся вялым, агрессивным и высокоагрессивным течением. В соответствии с рекомендациями авторов классификации ВОЗ, прогноз при отдельных нозологических формах НХЛ определяется с учетом одного из 4 типов кривых 5-летней выживаемости больных, подвергшихся терапии по стандартным программам. Согласно данным Armitage и соавторов, к группе с наилучшим прогнозом, где 5-летняя выживаемость составляет более 70%, относятся

^{**}Эти поражения классифицируются согласно тем формам лейкозов и Л, которым они соответствуют.

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 наилучшим прогнозом входят пациенты с Л из клеток мантийной зоны, Т-лимфобластными и из зрелых (периферических) Т-клеток.

Кроме анализа корреляции течения заболевания и 5-летней выживаемости пациентов, проводят учет частоты поражения КМ (процесса лейкоемизации лимфомы) (табл. 5) при наиболее распространенных формах ЗЛ (табл. 6). Таким образом, современная диагностика злокачественных лимфолиферативных заболеваний с учетом новой классификации ВОЗ должна основываться на результатах клинических, патогистологических, ИГХ исследований, результатов цитоморфологического исследования периферической крови и пунктатов КМ, дополненных данными иммунофенотипирования клеток, а для уточненной диагностики в ряде сомнительных случаев, а также с прогностической целью, данными молекулярно-генетического анализа [12].

Таблица 5
Частота поражения КМ и 5-летняя выживаемость при наиболее распространенных формах злокачественных НХЛ

Нозологические формы	Частота поражения КМ (%)	5-летняя выживаемость (%)
Лимфобластная лимфома (В- или Т-клеточная)	50	26
В-ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов	72	51
Лимфоплазмочитарная лимфома	73	59
Лимфома из клеток мантийной зоны	64	27
Фолликулярная лимфома	42	72
Лимфома средостения из крупных В-клеток	3	50
Лимфома Беркитта	33	44
Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны MALT-типа	14	81
В-клеточная лимфома маргинальной зоны ЛУ	32	56
Периферическая Т-клеточная лимфома	36	25
Анапластическая крупноклеточная лимфома	13	77

Таблица 6
Частота (%) основных форм ЗЛ в США и Европе

В-клеточные лимфомы	90
Диффузная лимфома из крупных В-клеток	37
Фолликулярная лимфома	29
Лимфома из клеток мантийной зоны	7
В-ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов	12
Лимфоплазмочитарная лимфома	1–2
Лимфома из клеток маргинальной зоны	2
Другие формы	<10
Т-клеточные лимфомы	10
Периферическая Т-клеточная лимфома	26
Ангиоиммунобластная лимфома	19
Анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK ⁺ и ALK ⁻)	12
Экстранодальная ЕК-Т-клеточная лимфома	10
Другие формы	12

ЛИТЕРАТУРА

- Lennert K, Feller A. Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas, 2nd ed. New York: Springer-Verlag 1992: 683.
- Криволапов ЮА, Леенман ЕЕ. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2006: 208.
- Ковригина АМ, Пробатова НА. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007: 214.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 2008. 112: 4384–99.
- Глузман ДФ, Скляренко ЛМ, Надгорная ВА, Клинюк ГИ. Иммуноцитохимическая диагностика опухолей кроветворной и лимфоидной тканей у детей. Киев: ДИА, 2005: 216.
- Canellos GP, Lister TA, Young B. (eds). The lymphomas, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2006: 581.
- Feller AC, Diebold J. Histopathology of nodal and extranodal non-Hodgkin lymphomas. Berlin etc.: Springer-Verlag, 2004: 464.
- Mason DY, Harris NL. (eds). Human lymphoma: clinical implications of the REAL classification. London etc.: Springer Verlag, 1999: 554.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman YW. (eds). Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001: 351.
- Осинский СП, Глузман ДФ, Клифф Й, Гизе НА, Фрисс Г. Молекулярная диагностика опухолей. Киев: ДИА. 2007. 248 с.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008: 439.
- Глузман ДФ, Скляренко ЛМ, Надгорная ВА. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей (цитоморфология, иммуноцитохимия, алгоритмы диагностики). Киев: ДИА, 2008: 196.

NATURE AND NEW CLASSIFICATION OF LYMPHOID TUMOURS

*D.F. Gluzman, L.M. Sklyarenko, S.V. Koval,
T.S. Ivanovskaya, L. Yu. Poludnenko,
N.I. Ukrainskaya*

Summary. The key stages of development of diagnostics and different classifications of tumours of lymphoid tissues are considered. The new WHO classification of lymphoid tumours is presented taking into account application of modern immunohistochemical, immunocytochemical and molecular-genetic researches. The special attention is accented on practical application of new classification for verification of B-cell lymphoid malignancies, taking into account their prevalence among the population of Ukraine.

Key Words: lymphoid tumours, diagnostics, WHO classification.

Адрес для переписки:

Глузман Д.Ф.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины