

Отчет о рабочем совещании экспертов патологоанатомических референсных центров Российской Федерации по диагностике лимфомы Ходжкина и других CD30-позитивных лимфопролиферативных заболеваний

ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

На базе ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России 23 января 2015 г. состоялось рабочее совещание патологоанатомических референсных центров РФ по диагностике лимфомы Ходжкина (ЛХ) и других CD30-позитивных лимфопролиферативных заболеваний. В ходе встречи специалисты в области гематопатологии обсудили вопросы морфологической диагностики и дифференциальной диагностики этих болезней. В настоящее время диагностика опухолей лимфоидной ткани проводится на основе критериев классификации ВОЗ и требует иммуногистохимического, а иногда и молекулярно-генетического исследования. Несмотря на доступность основных маркеров, дифференциальная диагностика ЛХ, анапластической крупноклеточной лимфомы (АКЛ), других Т-клеточных лимфом с экспрессией CD30, а также пограничных состояний, в частности инфекций, вызванных вирусом Эпштейна—Барр, во многих случаях чрезвычайно сложна. С появлением таргетной терапии необходимость точного диагноза стала еще более актуальной.

В 1832 г. Томас Ходжкин представил первое описание ЛХ как заболевания с поражением лимфатических узлов и селезенки (лимфогранулематоз). В дальнейшем установили, что в 98–99 % случаев ЛХ имеет место моноклональная В-клеточная пролиферация опухолевых клеток фолликулярного происхождения [1], в связи с чем в 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) «болезнь Ходжкина» была переименована в «лимфому Ходжкина» [1].

В России каждый год выявляют примерно 3500 пациентов с впервые диагностированной ЛХ [2], что составляет 2,1 случая на 100 000 населения. В странах Европейского союза и США аналогичные показатели находятся на уровне 2,2 и 2,8 соответственно (около 30 % в структуре всех злокачественных лимфом). Подъем заболеваемости отмечают в возрастные периоды 15–35 лет (с преобладанием женщин) и после 60 лет (с равным соотношением по полу) [2]. Смертность от ЛХ составляет

0,7 случая в Европейском союзе и 0,77 в России из расчета на 100 000 населения [3].

Успех терапии ЛХ зависит прежде всего от точности диагноза, и при проведении стандартной терапии ЛХ в 80–95 % случаев возможна полная и длительная ремиссия [1, 4]. Тем не менее диагноз нередко приходится пересматривать, что президент Испанского общества патологов и испанского отделения Международной академии патологии (SEA P-IAP), член панели экспертов ВОЗ по исследованию лимфом и лейкоза, профессор М. Пирис объяснил сложностью распознавания варианта лимфомы, поскольку «в структуре опухолей лимфоидной ткани выделяют около 60 различных заболеваний и для каждого необходим специфический подход».

В течение многих лет диагноз ЛХ устанавливали на основании гистологической картины. К настоящему времени разработаны новые критерии диагностики ЛХ на основе совокупности гистологических характеристик и иммунофенотипа, выявляемого с помощью иммуногистохимического исследования.

В связи с этим в 2001 г. в классификацию ВОЗ были внесены варианты ЛХ с лимфоидным преобладанием (составляют около 12 % всех исследованных случаев ЛХ): нодулярный вариант с лимфоидным преобладанием и классический вариант ЛХ, богатый лимфоцитами [1, 2], в структуре которого выделяют дополнительные гистологические формы. При классическом варианте ЛХ необходим дифференциальный диагноз с АКЛ [1] по причине цитоморфологического сходства указанных лимфом [1]. Тем не менее в каждой стране при распознавании лимфом возможны ошибки, средняя частота которых, по словам профессора М. Пириса, составляет 5–15 %. Поэтому в странах Европы уже сложилась практика перед установлением окончательного диагноза проводить повторную оценку образцов опухоли конкретного пациента с лимфомой в референсном центре с целью получить дополнительное мнение авторитетных экспертов.

По клиническому течению ЛХ крайне гетерогенна, а в 10–40 % случаев заболевание резистентно к стандартному лечению первой линии [1, 4, 5]. Примерно у 5 % пациентов выявляют первично-прогрессирующую форму ЛХ (рефрактерное течение), когда показатели 8-летней выживаемости находятся на нулевой отметке [1].

Методом выбора для таких пациентов, с учетом чувствительности к химиотерапии и их общего состояния, является высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. В этих случаях таргетная терапия при комбинированных подходах могла бы повысить результаты лечения ЛХ [6].

В связи с этим профессор М. Пирис признал, что ответ на лечение ЛХ зависит не только от точности диагноза, но и от правильного определения «специфических маркеров для оценки потенциальной эффективности таргетной терапии». Принцип таргетной терапии означает воздействие на определенную молекулярную мишень в опухолевой клетке, что приводит к гибели клетки, опухоли в целом и сопровождается минимальной токсичностью для пациента. Для выявления кандидатов на проведение таргетной терапии ткани пациентов с ЛХ следует изучать не только патоморфологически, но и подвергать иммуногистохимической верификации [1].

Заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, член группы экспертов ВОЗ-2008, член Европейско-американской ассоциации гемопатологов (ЕАНР), член президиума Российского профессионального общества онкогематологов, доктор биологических наук, профессор кафедры патологической анатомии Института повышения квалификации ФМБА РФ А.М. Ковригина отметила, что в России соблюдают международные стандарты в тактике лечения пациентов с ЛХ и устанавливают диагнозы с учетом комплексной диагностики: клинической картины, лабораторных данных, результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала. Поэтому в российской практике ошибки, если они и возникают, обусловлены в основном отсутствием «необходимого комплекса иммуноморфологических исследований» — комментирует ситуацию генеральный директор ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор В.Г. Савченко.

В ходе таких исследований определяют иммунофенотип опухолевых клеток ЛХ. Для всех видов классического варианта ЛХ характерна экспрессия на специфических клетках Рид-Штернберга трансмембранного белка CD30 (из семейства рецепторов фактора некроза опухоли) [5], который является идеальной мишенью для моноклональных антител (химерных, гуманизированных, конъюгированных), предназначенных для лечения резистентных форм ЛХ и CD30-позитивных АКЛ [6]. В этой связи возможность выявлять CD30-позитивные клетки профессор М. Пирис расценил как очередной этап в оптимизации процесса диагностики и лечения лимфом, поскольку именно молекулярные исследования экспрессии составляют основу индивидуализированной терапии.

Несмотря на современные достижения в области клинической диагностики и лечения лимфом, академик В.Г. Савченко подчеркнул, что основой диагностики лимфоидных опухолей являются морфологические (в т. ч. патологоанатомические) исследования. Профессор А.М. Ковригина обратила внимание на важность опыта патолога, который в сочетании с качеством подготовки материала для исследования «обеспечивает точность диагностики». Тем не менее залогом надежности диагнозов и повышения доверия к ним в России могло бы стать развитие «системы контроля качества гистологических и иммуногистохимических исследований», как считает профессор кафедры патологической анатомии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доктор медицинских наук, профессор В.В. Байков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковригина А.М. Морфологическая и иммуногистохимическая дифференциальная диагностика лимфомы Ходжкина и крупноклеточных лимфом: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2006.
2. Пивник А.В., Шаркунов Н.Н. Лимфома Ходжкина. Медицинский совет. 2013; 5–6.
3. www.lymphoma.ru
4. Птушкин В.В. Терапевтические подходы к пациентам с рецидивами и резистентным течением лимфомы Ходжкина. Практическая онкология. 2007; 8(2): 90–5.
5. Пархоменко Р.А. Перспективы таргетной терапии классической лимфомы Ходжкина. Вестник РНЦРР МЗ РФ. 2012; 12.
6. Новик А.В. Таргетная терапия при лимфопролиферативных заболеваниях. Практическая онкология. 2010; 11(3): 131–42.