
ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: 616–006.441(571.17)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТОТЫ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ И ДРУГИХ ГЕОГРАФИЧЕСКИХ РЕГИОНАХ

Н.Е. Вержбицкая, Ю.А. Магарилл

*ГУЗ «Кемеровское областное патологоанатомическое бюро»,
ГУЗ «Кемеровский областной онкологический диспансер»*

Представлен сравнительный анализ частоты некоторых форм злокачественных неходжкинских лимфом в различных географических регионах. В работе проанализированы результаты собственного наблюдения 150 случаев злокачественных неходжкинских лимфом, которые сопоставлены с данными других авторов. Материал для морфологического и иммуногистохимического исследования получали с помощью открытой инцизионной или открытой эксцизионной биопсии. Полученные данные о частоте различных клиничко-морфологических вариантов неходжкинских лимфом в Кемеровской области в соответствии с классификацией ВОЗ (2001) дополняют общую картину, которая в мировом масштабе на сегодняшний день остается в значительной степени фрагментарной. Накопление информации о региональных и популяционных особенностях распространенности и частоты возникновения различных лимфом может раскрывать подходы к анализу этиологических факторов.

Ключевые слова: злокачественные неходжкинские лимфомы, эпидемиология опухолей.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF MALIGNANT NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS IN THE KEMEROVO REGION AND IN OTHER GEOGRAPHICAL REGIONS
N.E. Verzhbitskaya, Yu.A. Magarill
*Kemerovo Regional Pathoanatomical Office
Kemerovo Regional Cancer Center*

Comparative analysis of the incidence of malignant non-Hodgkin's lymphomas in various geographical regions was carried out. The study results for 150 cases with malignant non-Hodgkin's lymphomas were compared with those of other authors. Open incision or excision biopsy specimens served as a material for morphological and immunohistochemical examinations. More information on prevalence and incidence of various forms of lymphomas is required to reveal approaches to the analysis of etiologic factors.

Key words: malignant non-Hodgkin's lymphoma, tumor epidemiology.

Диагностика опухолей лимфоидной ткани остается одним из наиболее сложных разделов частной онкоморфологии, что связано с чрезвычайным многообразием нозологических форм этой группы заболеваний, часто протекающих под маской других процессов. В последние годы отмечается достоверный рост заболеваемости злокачественными неходжкинскими лимфомами (НХЛ), этот процесс зарегистрирован в различных регионах мира.

Диагноз НХЛ достаточно часто встречается в практике врача-патологоанатома, но не каждый легко и просто приходит к этому заключению. Разнообразие морфологических вариантов неходжкинских лимфом в разных географических

зонах обусловлено популяционными, генетическими различиями и особенностями факторов окружающей среды. Накопление информации о том, чем отличаются или сходны регионы и популяции по распространенности различных лимфом, может раскрыть подходы к анализу этиологических факторов [2].

Для сравнительного анализа данные о распределении некоторых вариантов лимфом по регионам, полученные «Международной группой изучения лимфом» [4], были дополнены результатами исследований, проведенных в лабораториях Тайваня [5], Северо-Западного региона России, Новосибирской области [1], а также нашими показателями по Кемеровской

области. Данные по Северо-Западу России получены в лаборатории иммуногистохимических исследований Ленинградского областного патологоанатомического бюро (ЛОПАБ) на основе диагностических биопсий, выполненных в период с января 2000 г. по октябрь 2003 г. [2].

Материал и методы

В работе представлен анализ клинических и параклинических данных о пациентах с НХЛ по 117 историям болезни Областного клинического онкологического диспансера г. Кемерово, а также по 20 амбулаторным картам, 13 выпискам из историй болезни больных ЛПУ Кемеровской области. Исследованы диагностические материалы (стерильные пунктаты, трепанобиоптаты, препараты биопсированных лимфоузлов и их отпечатки) от 150 больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Пациенты – жители г. Кемерово и Кемеровской области, обследованные в Областном клиническом онкологическом диспансере за период с 2003 по 2006 г.

Морфологический диагноз варианта неходжкинской злокачественной лимфомы выставляли в соответствии с иммунологическими критериями современной классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (ВОЗ, 2001). Исследование выполнено в Централизованной иммуногистохимической лаборатории диагностики опухолей человека Кемеровского областного патологоанатомического бюро на основе диагностических биопсий. Во всех 150 случаях биопсийное исследование было выполнено до начала противоопухолевой терапии.

Материал для морфологического исследования лимфатического узла получали с помощью открытой инцизионной или открытой эксцизионной биопсии. Фрагменты биопсированных лимфоузлов были фиксированы в 10 % забуференном формалине, обезвожены и залиты в парафин. Для оптимизации результатов гистологической проводки использовали также касторовое масло. Из парафиновых блоков были изготовлены срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином.

На основании результатов исследования гистологических препаратов формулировали диагноз и составляли панель иммуногистохимических маркеров, необходимых для диффе-

ренциальной диагностики выявленного патологического процесса и морфологически сходных опухолей лимфоидной ткани. Для иммуногистохимического исследования срезы толщиной 4 мкм помещали на стекла, обработанные полилизинном, распарафинивали и подвергали (в большинстве случаев) высокотемпературной демаскировке в цитратном буфере с pH 6,0 или pH 9,0 (для отдельных маркеров) в СВЧ-печи с целью восстановления антигенных детерминант. При исследовании использовали маркеры против дифференцировочных, линейных антигенов, белков регуляторов апоптоза, пролиферативной активности, гисто- и тканеспецифических антигенов (всего 23 маркера).

Использовали следующую диагностическую панель моноклональных и поликлональных антител: CD3 (поликлональные антитела, PS-1), CD4 (1F6, 4B12), CD8 (C8/144B, 4B11), CD10 (56C6), CD15 (C3D-1, MMA), CD20 (L26), CD23 (B12, BU38, MHMG), CD30 (Ber-H2), CD34 (QBend10, My10), CD38 (SPC32, AT13/5), CD45R0 (UCHL1, J6, OPD4), CD56 (1B6, 12-3C3), CD68 (KIM, PG-M1), CD79a (JCB117), CD99 (12E7, HO36-11, O-13), BCL-2 (124, BCL-2-100), BCL-6 (PG-B6p, P1F6), EMA (E29, MC5), Fascin (IM20), TdT (8-1E4, поликлональные), Vimentin (V9, 1905.5), Cyclin D1 (SP4, DCS-6, 5D4, HD64), Ki-67 (MIB-1).

Разведенные антитела наносили на срезы после блокирования эндогенной пероксидазы раствором перекиси водорода в метаноле. Для визуализации результатов реакции использовали LSAB-метод, в качестве хромогена – диаминобензидин. На основании гистологического строения лимфомы, анализа результатов иммуногистохимического исследования в сопоставлении с клиническими данными формулировали диагноз в соответствии с классификацией ВОЗ 2001 г.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов преобладали мужчины (81 мужчина и 69 женщин, или 1,2:1). Возраст пациентов распределился в диапазоне от 4 до 84 лет, в среднем – 55 лет (табл. 1).

Среди лимфом в выборке преобладали В-клеточные опухоли (81,8 %). Наиболее часто встречающимися вариантами неходжкинских лимфом оказались диффузная В-клеточная круп-

Таблица 1

**Распределение пациентов по возрасту и полу
для наиболее часто встречающихся вариантов неходжкинских лимфом**

Морфологический вариант	Возрастной диапазон (лет)	Средний возраст (лет)	муж. / жен.
В-клеточные лимфомы			
В-лимфоцитарная лимфома	35–82	66	11/5
Лимфома из клеток зоны мантии	28	28	1/0
Фолликулярная лимфома	10–82	50	19/17
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома)	36–74	56	15/10
Плазмноклеточная миелома	38–70	56	4/1
Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома	38–82	60	18/20
Медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома	21–46	30	1/6
Лимфома Беркитта	28	28	1/0
Т-клеточные лимфомы			
Лимфома из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов	23–54	38	2/6
Ангиоиммунобластная	55	55	1/0
Анапластическая крупноклеточная лимфома	4–80	35	4/3
Грибовидный микоз	64–84	71	5/1

ноклеточная лимфома (25,3 %), фолликулярная лимфома (24 %), экстранодальная лимфома маргинальной зоны (16,6 %). При диагностике лимфомы Беркитта, помимо В-клеточного фенотипа, решающее значение имеет экспрессия антигена пролиферативной активности Ki-67 в 100 % клеток опухоли. При меньшем значении этого показателя опухоль относили к диффузным В-клеточным крупноклеточным лимфомам. Экстранодальные лимфомы маргинальной зоны гораздо чаще встречались в желудочно-кишечном тракте (слюнные железы, желудок, тонкая кишка) и лишь по одному случаю – в щитовидной и слезной железе. Преобладающее большинство фолликулярных лимфом было I и II типов, реже находили фолликулярные лимфомы III типа. Разделение этого вида лимфом на типы важно с практической точки зрения и обусловлено различным прогнозом и, соответственно, разными программами лечения.

Наиболее частой формой Т-клеточных опухолей были лимфомы из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов (5,3 %), «неуточненные». Эта категория лимфом представляет собой сборную группу опухолей, не обладающих существенными клинико-анатомическими при-

знаками, которые позволили бы их отнести к одной из четко очерченных форм Т-клеточных лимфом, перечисленных в классификации ВОЗ. Все Т-клеточные лимфомы, за исключением экстранодальной Т-/НК клеточной, назального типа, экспрессировали пан-Т-клеточный антиген CD3. Ни в одном случае Т-клеточных лимфом с иммунофенотипом зрелых лимфоцитов опухолевые клетки не экспрессировали В-клеточные антигены. Анапластические крупноклеточные Т-клеточные лимфомы (4,7 %) в обязательном порядке экспрессировали CD30 мембранно или в зоне Гольджи и имели Т-клеточный фенотип. В диагностике анапластической крупноклеточной Т-клеточной лимфомы существенное значение связано с обнаружением так называемых диагностических клеток – клеток с эксцентрично расположенным ядром подковообразной или почкообразной формы [3]. В одном случае (0,6 %) была выявлена анапластическая Т-клеточная лимфома с первичным поражением кожи. В 6 случаях кожных биоптатов (4 %) – грибовидный микоз. Ангиоиммунобластная лимфома была обнаружена у 1 пациента (0,6 %). Типичная морфологическая черта этой лимфомы – пролиферация посткапиллярных венул, образующих разветвленную сеть.

Таблица 2

**Распределение основных морфологических вариантов
неходжкинских лимфом в различных регионах (в %)**

Морфологический вариант (%)	Оаха (n=200)	Ванкувер (n=200)	Кейптаун (n=188)	Лондон (n=199)	Вюрцбург, Геттинген (n=203)	Лион (n=192)	Гонконг (n=197)	Тайвань (n=197)	Северо-Запад России (n=377)	Новосибирская область (n=764)	Кемеровская область (n=150)
В-лимфоцитарная лимфома	7	1	8	8	11	8	3	1	17,0	6,4	10,6
Лимфома из клеток зоны мантии	7	7	1	7	8	7	3	2	4,5	8,4	0,6
Фолликулярная лимфома	32	31	33	28	18	17	8	6	11,0	21,3	24
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны (MALT)	6	7	4	3	9	13	10	19	2,1	10,7	16,6
Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома	28	29	28	27	30	25	36	47	33,2	16,5	25,3
Медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома	0	2	3	2	0	4	3	2	1,9	2,5	4,7
Лимфома из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов	3	1	8	8	4	4	10	9	6,4	2,1	5,3
Анапластическая крупноклеточная лимфома	2	3	3	2	1	3	3	4	4,2	2,7	4,7
Экстранодальная Т-/НК клеточная лимфома, назальный тип	0	0	0	0	0	2	8	4	0	0,1	0,6
Другие лимфомы	15	19	12	15	19	17	16	6	19,7	29,3	7,6

При выборочных исследованиях частота обнаружения различных типов опухолей зависит как от заболеваемости каждым типом опухоли, так и от условий формирования выборки, включая и влияние субъективных факторов. Некоторые из таких факторов определяются особенностями организации онкологической помощи, другие обусловлены сложившейся врачебной практикой обследования пациента для установления диагноза онкогематологического заболевания.

Примером такого влияния на конечный результат исследования служит традиционно сложившийся порядок оказания медицинской помощи онкогематологическим больным в Кемеровской области, при котором отсутствует централизация и поток больных распределяется по трем направлениям: гематологическое отделение Областной клинической больницы № 1 (ОКБ № 1), отделение химиотерапии Областного клинического онкологического диспансера (ОКОД) и детское онкологическое отделение ОКОД. Второй фактор, затрудняющий анализ частоты

злокачественных НХЛ в Кемеровской области, зависит от особенностей врачебной тактики при диагностике лимфом с клиникой лейкемизации. При этом в каждом конкретном случае, в зависимости от состояния больного, решение о биопсии лимфоузла, костного мозга или другого органа принимается индивидуально лечащим врачом данного лечебного учреждения, и от его квалификации зависит окончательный диагноз. По этой же причине бластные варианты лимфом, не включенные в табл. 2, составляют значительную часть «других» лимфом по Новосибирской области и практически отсутствуют в выборке по Кемеровской области.

Сопоставление результатов частоты некоторых морфологических вариантов злокачественных НХЛ демонстрирует некоторые отличия между представленными географическими регионами (табл. 2). Особый интерес представляет сравнение показателей по Северо-Западу России, Новосибирской и Кемеровской областям, как между собой, так и с так называемыми европейско-американским (Оаха, Ванкувер,

Кейптаун, Лондон, Вюрцбург, Геттинген, Лион) и азиатским (Гонконг, Тайвань) типами распределения.

Обращает на себя внимание достоверное преобладание среди морфологических вариантов лимфом диффузной крупноклеточной В-клеточной и фолликулярной лимфом практически во всех представленных географических регионах. Достаточно редко фолликулярная лимфома встречается лишь в странах Восточной Азии. При этом в Новосибирской и Кемеровской областях показатели по фолликулярной лимфоме практически равные (21,3 % и 24 % соответственно), и в Новосибирской области эта лимфома по частоте занимает первое место. Что касается результатов по Северо-Западу России, то показатели гораздо ниже и приближаются к «азиатскому» типу распределения фолликулярных лимфом (11 %), занимая по региону третье место.

Вторым по частоте морфологическим вариантом во всех географических областях является диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, занимающая по Северо-Западу России и в Кемеровской области первое место, а в Новосибирской области она вторая по частоте. И, наконец, как в Новосибирской, так и в Кемеровской области третьей по частоте встречается экстранодальная лимфома маргинальной зоны (МАЛТ), в то время как в выборке ЛОПАБ по Северо-Западу России эта опухоль оказалась довольно редкой (всего 2,1 %).

I. Hatzissabas et al. [6] сравнивали данные морфологического исследования с географическими, социально-экономическими и экологическими факторами. Это позволило авторам выделить три особенных типа распространения лимфом. К первому принадлежала лимфоцитарная лимфома, чаще встречающаяся в сельскохозяйственных районах Европы с хронической интоксикацией населения низкими дозами пестицидов. Фолликулярные лимфомы имели тенденцию к более частому появлению в странах с низким экономическим уровнем и высокой частотой инфекционных заболеваний. Крупноклеточные лимфомы чаще обнаруживали в индустриально развитых регионах с за-

грязнением источников воды токсичными веществами и промышленными отходами. Учитывая достаточно близкое соседство Кемеровской и Новосибирской областей, следовало ожидать более значительного регионального сходства частоты некоторых вариантов НХЛ. В то же время проведенный анализ эпидемиологии наиболее распространенного морфологического варианта (диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы) показал, что Кемеровская область и северо-западные регионы России стоят гораздо ближе, чем соседние географические регионы. Это означает, что механическое распространение зарубежных результатов эпидемиологического анализа заболеваемости злокачественными НХЛ на Россию может оказаться неточным.

Полученные данные о распределении различных клинико-морфологических вариантов НХЛ в Кемеровской области в соответствии с классификацией ВОЗ (2001) дополняют общую картину, которая и в мировом масштабе на сегодняшний день остается в значительной степени фрагментарной. Изучение эпидемиологии отдельных морфологических вариантов НХЛ в различных географических регионах необходимо для поиска этиологических факторов в возникновении этой группы опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковынев И.Б., Поспелова Т.И. Частота и структура неходжкинских злокачественных лимфом в Новосибирске, НСО и городах Сибирского федерального округа // Бюл. СО РАМН. 2006. № 4. С. 175–181.
2. Криволапов Ю.А. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования первичных биопсий у 400 больных неходжкинскими лимфомами в Северо-Западном регионе России (в соответствии с классификацией ВОЗ) // Тер. архив. 2004. № 7. С. 64–70.
3. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: КОСТА, 2006. 208 с.
4. Anderson J.R., Armitage J.O., Weisenburger D.D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphomas Classification Project // Ann. Oncol. 1998. Vol. 9, № 7. P. 717–720.
5. Chuang S.S., Lin C.N., Li C.Y. Malignant lymphoma in southern Taiwan according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms // Cancer. 2000. Vol. 89, № 7. P. 1586–1592.
6. Hatzissabas I., Krueger G.R., Medina J.R. et al. Environmental pollution and malignant lymphomas: a tentative contribution to geographic pathology // Anticancer Res. 1993. Vol. 13, № 2. P. 411–417.

Поступила 22.06.07