

## Материалы 12-й Международной конференции по злокачественным лимфомам (2013 г., Лугано)

Подготовила д-р мед. наук Г.С. Тюмян

С 19 по 22 июня 2013 г. проходила 12-я Международная конференция по злокачественным лимфомам (Лугано, Швейцария). В данном обзоре кратко представлены основные материалы, посвященные неходжкинским лимфомам.

### Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ)

объединяет две разные болезни, определяемые молекулярными методами исследования. Постулируемыми аналогами опухоли являются неопухолевые клетки герминальных (GCB — germinal B-cell) и постгерминальных (ABC — activated B-cell) этапов В-клеточной дифференцировки. Более 10 лет назад субклассификация ДВКЛ была составлена по результатам изучения профиля экспрессии генов (GER). Эта сложная методика, требующая достаточного свежесамозамороженного опухолевого материала, не может быть использована в полной мере в ретроспективных или даже проспективных исследованиях, в которых, как правило, доступны небольшие парафиновые блоки. Этим можно объяснить противоречивые данные, полученные разными авторами при оценке прогноза, связанного с подтипами ДВКЛ. Кроме того, значительное число неклассифицируемых вариантов ДВКЛ (тип 3) вносит еще большую неуверенность в достоверность полученных заключений. Современные возможности использования технологии амплификации мРНК позволили создать понятный и воспроизводимый алгоритм диагностики, который начинается с анализа различных генов, ответственных за В-клеточный рецептор (BCR), иммунный ответ, оксидативное фосфорилирование. Затем формируются молекулярные группы, в которых систематизируются отдельно друг от друга В-клеточные гены и стромальные маркеры. Наконец, формируется строгая панель из 20 наиболее специфичных генов, которые имеют четкое прогностическое значение [P. Johnson]. Этот дорогостоящий метод не может использоваться рутинно, в связи с чем продолжают поиски альтернативных, иммуногистохимических суррогатных маркеров, позволяющих идентифицировать подтипы ДВКЛ. Наиболее простым представляется алгоритм Hansa, учитывающий

три маркера (CD10, BCL6, MUM1). Однако плохая воспроизводимость окрашивания и оценки белка BCL6, а также нивелирование прогностической значимости его экспрессии в эпоху ритуксимаба делают этот алгоритм недостаточно надежным. Включение в него маркеров FOX-P1, GCET1, LMO2 и цитогенетического FISH-анализа реаранжировки гена MYC, по данным некоторых исследователей, увеличивает надежность алгоритма. Другие ученые предлагают дополнительные методы оценки степени васкуляризации опухоли и экспрессии стромальных маркеров. Все эти исследования не могут в полной мере заменить основной анализ профиля экспрессии генов, который служит стандартом для выявления молекулярной подгруппы и определения прогноза опухоли — благоприятного при GCB-типе и неблагоприятного при ABC-ДВКЛ.

Сложность ситуации состоит в том, что хотя при ДВКЛ нет основного или единственного генетического дефекта, в патогенез развития двух вариантов болезни вовлечены одни и те же гены, регулирующие деление клеток и апоптоз. Однако молекулярные пути реализации того или иного нарушения при двух подтипах ДВКЛ различаются, а значит, разные и механизмы лекарственного воздействия на них. При ABC-ДВКЛ основное онкогенное событие — активация сигнального пути NFκB. Кроме традиционного блокирования апоптоза NFκB через каскад активаций генов IRF4, SPIB и инактивации Bimpr-1 способствует дальнейшей плазмноклеточной дифференцировке В-лимфоцитов и накоплению клеток с морфологией плазмобластов, которые могут быть предшественниками ABC-ДВКЛ [L. Staudt]. Активация NFκB, в свою очередь, задействует мутации во многих ключевых регуляторных генах, осуществляющих передачу сигналов от В-клеточного рецептора к ядру (CD79A/B, MYD88, CARD11, TRAF2/5).