

# Региональные особенности агрессивных и индолентных лимфом по данным клинического онкологического диспансера Республики Татарстан

Петров С.В., Ахметов Т.Р., Лисина М.Б., Мазитова Ф.М.

Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань

## ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в России диагностируется около 25 000 новых случаев лимфом, что составляет около 4% всех злокачественных новообразований. На долю неходжкинских лимфом (НХЛ) приходится 5% первично регистрируемых опухолей у мужчин и 4% – у женщин. При этом В-клеточные лимфомы встречаются чаще (85%) по сравнению с Т-клеточными (15%) [1,3].

Особую группу неходжкинских лимфом представляют индолентные В-клеточные опухоли – зрелые периферическими В-клеточные лимфоидные новообразования, характеризующиеся вялым течением с высокой продолжительностью жизни пациентов [1,2,4]. Интерес представляют молекулярные особенности индолентных НХЛ, потенциальные мишени для терапии, причины трансформации в агрессивные опухоли.

## ЦЕЛЬ

Выявить отличия половозрастной характеристики, морфологии и иммуногистохимического фенотипа агрессивных и индолентных лимфом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2013–2015 гг. в журналах регистрации гистологического материала патолого-анатомического отделения Клинического онкологического диспансера Республики Татарстан найдено 623 случая диагностики неходжкинских лимфом. Критерием для включения случая в исследование было применение полной панели иммуногистохимических маркеров.

Для сравнительного анализа было отобрано 500 случаев наиболее распространённых лимфом, разделённых по клинико-биологическим свойствам на 2 группы. В группу «агрессивных лимфом» выделены диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДБККЛ) и лимфома Беркитта. В группу «индолентных» – мукоза-ассоциированная лимфома, лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки, лимфома из малых лимфоцитов и фолликулярная лимфома I–II цитологического типа.

Применялся иммуногистохимический метод с использованием антител к CD30, CD15, PAX5, CD45, CD20, фасцину, BLA-36, EBV-LMP, CD3, CD79a, bcl-2, bcl-6, Ki-67, CD10, CD5, CD23, циклину D1, белку Ki - 67.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Женщин было 321 (51,5%), мужчин 302 (48,5%), пик заболеваемости приходился на возраст старше 55 лет. Исключением стала лимфома Беркитта, средний возраст больных при которой составил 26,5 лет. Распределение больных по полу дано на рис.1.

В структуре неходжкинских лимфом доля В и Т клеточных опухолей составила 92,2%, и 7,8% соответственно.

Среди В-клеточных лимфом наиболее часто встречалась диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома – 57,8% случаев (рис. 2). Лимфоцитарная лимфома из малых лимфоцитов составила 6,4%, мукоза-ассоциированная лимфома (MALTома) – 5,1%, фолликулярная лимфома – 4,2%, лимфома Беркитта – 4%, лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки– 2,7% наблюдений. На долю других лимфом пришлось 12% случаев.

Частота мукоза-ассоциированной лимфомы составила 22 (71%) наблюдений у женщин и 9 (29%) у мужчин. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома диагностирована у 192 женщин (53,6%) и у 166 мужчин (46,4%); лимфома Беркитта у 4 (16%) и 21 (84%) соответственно. Лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки выявлена у 10 женщин (58,8) и 7 мужчин (41,2%); лимфоцитарная лимфома из малых лимфоцитов у 13 женщин (33,3%) и 26 мужчин (66,7%), а фолликулярная лимфома – у 14 (56%) и у 11 (44%) соответственно. При этом частота MALT лимфомы в России составляет 8%, лимфомы маргинальной зоны селезенки 1,8%, лимфомы из малых лимфоцитов 7%, фолликулярной лимфомы 22%, ДБККЛ 31%, лимфомы Беркитта 2% [1,2]. Таким образом частота встречаемости диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, лимфомы из клеток маргинальной зоны селезенки, а также лимфомы Беркитта в Республике Татарстан, по сравнению с всероссийскими данными, оказалась в 2 раза выше. При этом значительно реже диагностируются фолликулярная лимфома, В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов (ХЛЛ) и мукоза-ассоциированная лимфома.

Во всех 500 случаях удалось дифференцировать неходжкинские В- и Т- крупноклеточные лимфомы, а также реактивную гиперплазию лимфоидной ткани.

Индекс пролиферации Ki 67 в ДБККЛ в среднем составил 65,1%, в лимфоме Беркитта 96,2%, тогда как в группе индолентных лимфом – 15,7% (рис. 3). Частота экспрессии белка bcl-2 составила 100% в мукоза-ассоциированной лимфоме, лимфоме из клеток маргинальной зоны селезенки и В-лимфоцитарной лимфоме (экспрессии Bcl-6 не выявлено)(рис.4).

В фолликулярной лимфоме положительная реакция с антителами к bcl-2 и bcl-6 определялась в 95% случаев (рис. 4, 5). В ДБККЛ позитивные реакции на bcl- 2 и bcl- 6 составили 77% и 66,1% соответственно. Опухолевые клетки при лимфоме Беркитта были позитивны на bcl-6 и негативны на bcl-2 в 100% случаев. Реакции с антителами к циклину D1 были отрицательными во всех лимфомах за исключением ДБККЛ, где экспрессия обнаружена в 7% случаев.

Рис. 1. Распределение по полу (%)

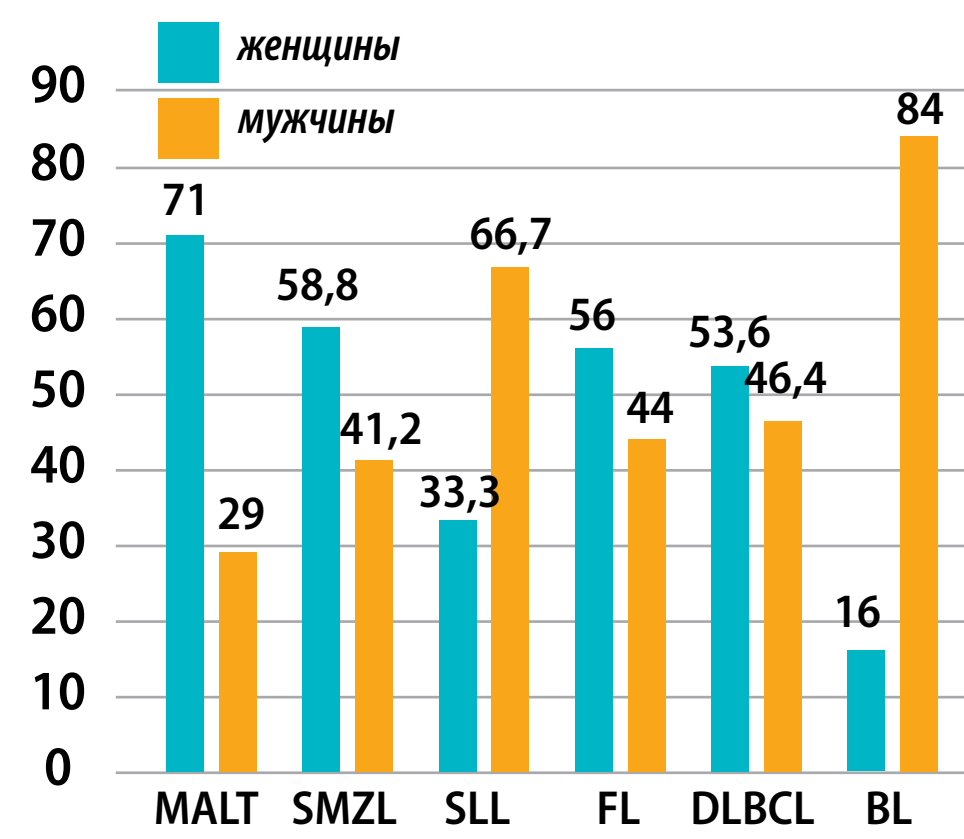


Рис. 3. Индекс пролиферации Ki-67 в изученных лимфомах (%)

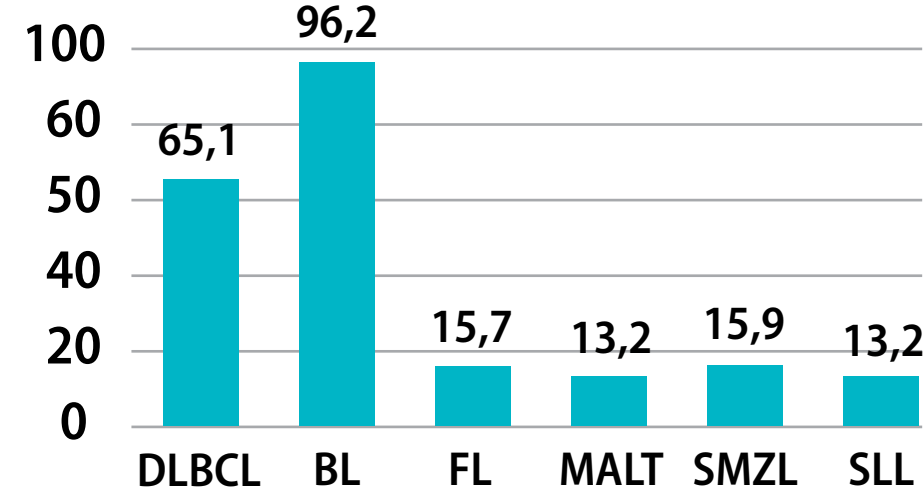


Рис. 5. Частота экспрессии bcl-6 в нашем материале (%)

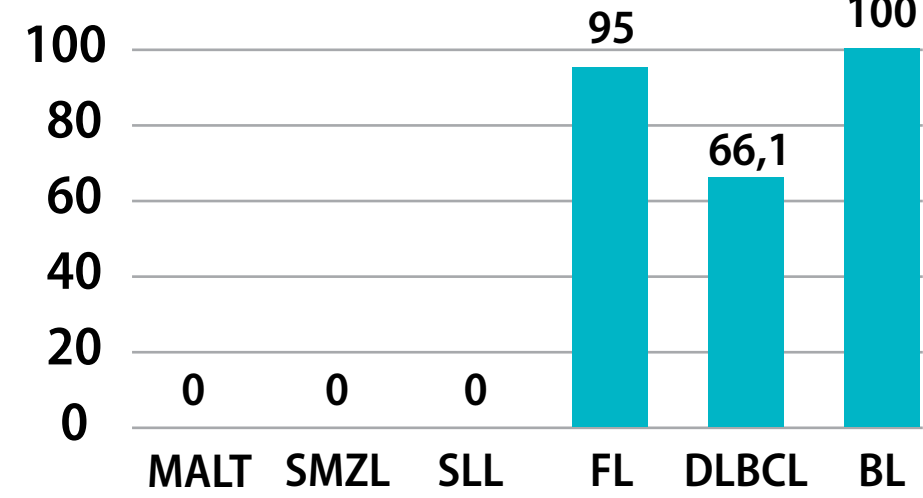


Рис. 2. Частота вариантов изученных нами В-клеточных НХЛ (%)

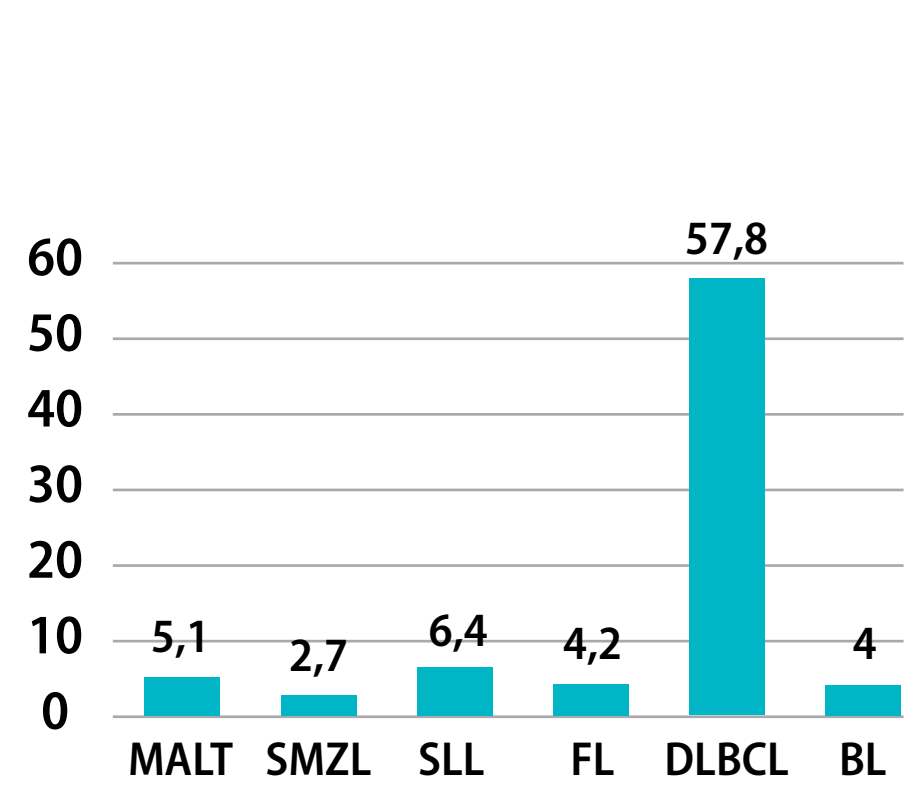


Рис. 4. Частота экспрессии белка bcl-2 в исследованных В-лимфомах (%)

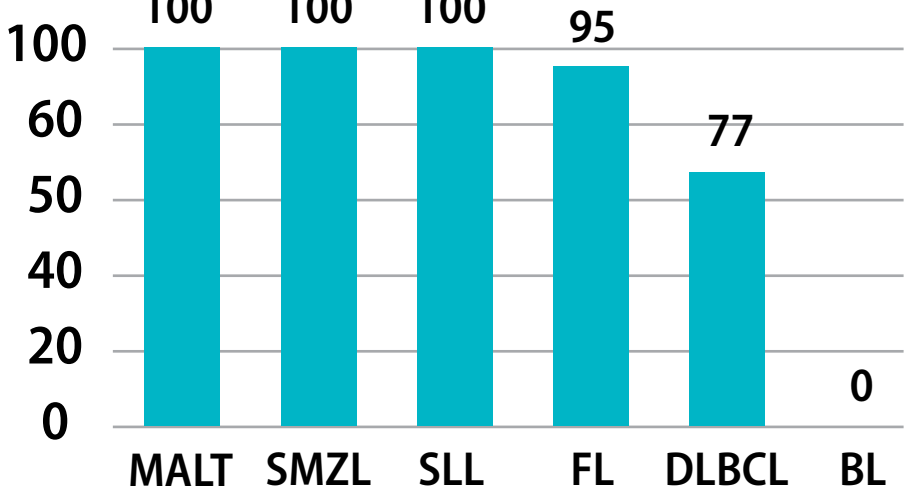
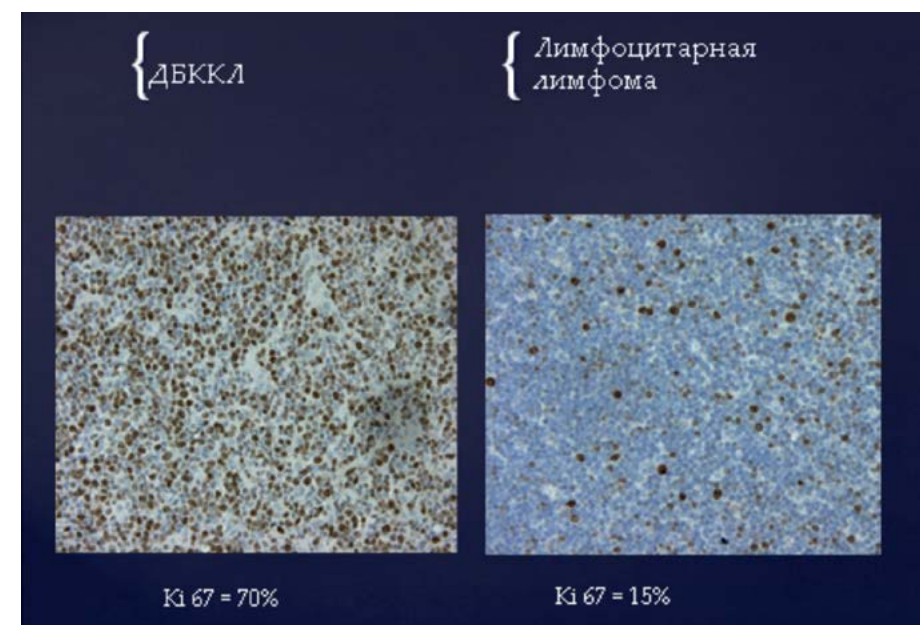


Рис. 6. Иммуногистохимия Ki-67



Индекс пролиферации Ki 67 в группе агрессивных лимфом был крайне высок, при низких значениях при индолентных лимфомах, что играет роль при выборе терапии (рис. 6). В подавляющем большинстве случаев индолентных лимфом антиген bcl-2 экспрессировался в 100% клеток. При ДБККЛ реакция на bcl-2 мозаична и маркирует клетки постгерминативного происхождения. Экспрессия bcl-6 указывает на происхождение опухолевых клеток из герминативного центра, она нарушена примерно в 40% случаев диффузной В-клеточной лимфомы и в 5% случаев фолликулярной лимфомы. Современные высокочувствительные антитела к циклину D1 используются для дифференциальной диагностики ДБККЛ и мантийно-клеточных лимфом. Иммуногистохимическая реакция при этом полностью заменяет дорогостоящий метод флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).

## ВЫВОДЫ

Сравнительно низкая распространённость индолентных лимфом в Республике Татарстан и Поволжье России может быть связана как с их гиподиагностикой (в связи с слабо выраженной симптоматикой до трансформации в агрессивные лимфомы), так и генетическими особенностями популяции. Молекулярные предикторы агрессивности лимфом могут служить потенциальными мишенями для терапии и требуют изучения на молекулярно-генетическом уровне.

## ЛИТЕРАТУРА

- Волкова, М. А. Клиническая онкогематология. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.
- Криволапов Ю. А., Леенман Е. Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб: Коста 2006, 208 с.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. // Ann Oncol 2007; 18: 581.
- Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: Maintenance therapy versus retreatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma— a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. // J Clin Oncol 2005; 23: 1088.