

## Фолликулярная лимфома 3 цитологического типа: de novo и трансформированный варианты заболевания

Пластинина Л.В., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Нестерова Е.С., Магомедова А.У., Мангасарова Я.К.,  
Мисюрина А.Е., Бабаева Ф.Э., Куликов С.М., Воробьев А.И, Кравченко С.К

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) 3 цитологического типа – гетерогенная группа фолликулярных лимфом. Выделение пациентов, имеющих сходные биологические особенности опухолевого процесса, важно для систематизации знаний о формах ФЛ 3 типа и выделения групп риска.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Охарактеризовать клинические, морфологические, иммуногистохимические и цитогенетические особенности ФЛ 3 цитологического типа и оценить их прогностическое значение при проведении химиотерапии по программе R-CHOP-21.

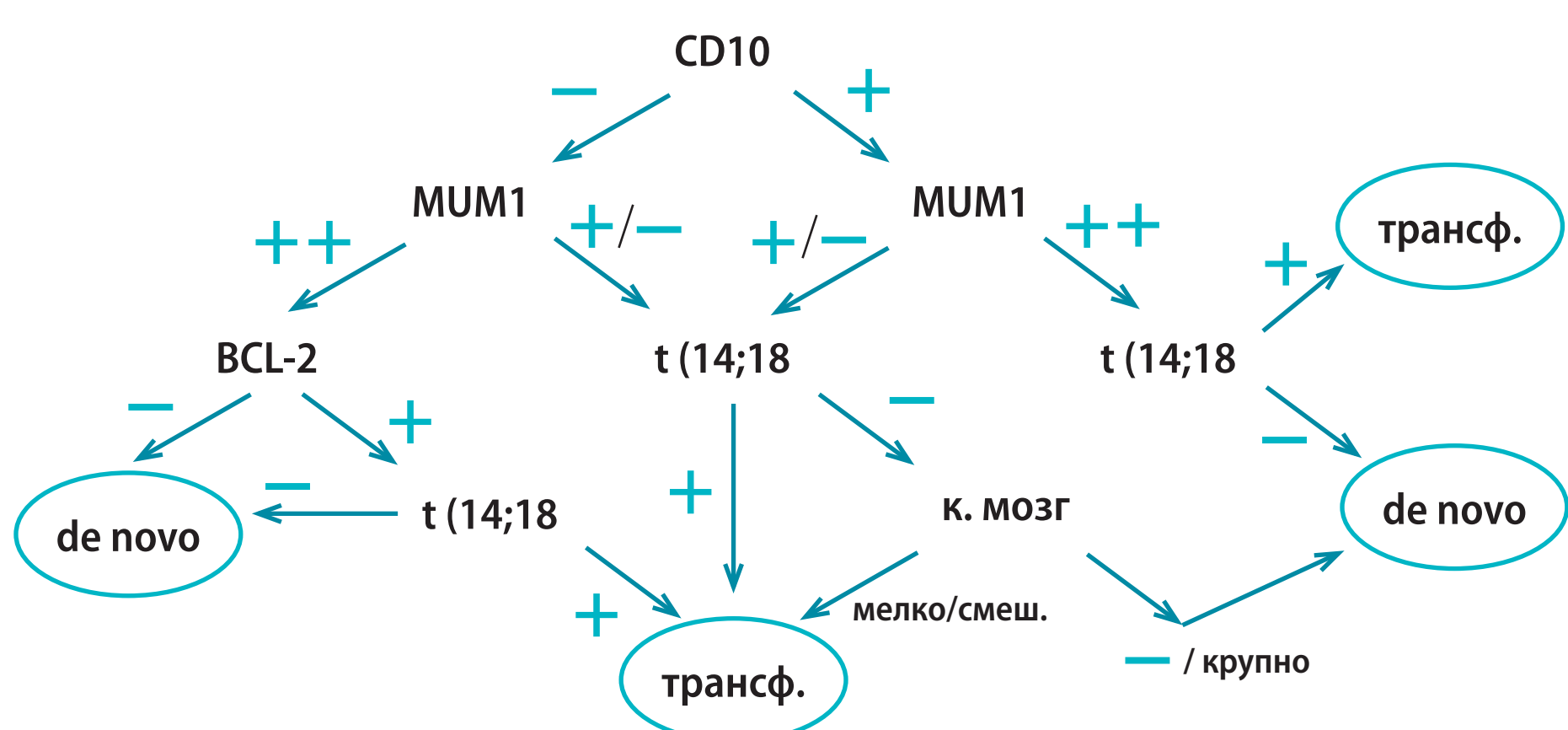
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный и проспективный анализ морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических характеристик 93 первичных пациентов с ФЛ 3 цитологического типа (2–78 лет, Me-53 года, М:Ж = 1:1,4), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2001 по 2016 годы. Проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследования опухолевого субстрата лимфатических узлов и трепанобиоптатов костного мозга. При морфологическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга у пациентов с поражением костного мозга выделили 3 варианта лимфоидного поражения в зависимости от преобладания в опухолевой популяции лимфоцитов с морфологией centrocytes или centroblasts: 1) мелкоклеточный; 2) крупноклеточный; 3) смешанно-клеточный. Проанализированы данные стандартного цитогенетического/FISH исследований в целях выявления реаранжировки BCL-2. Пациенты получали лечение по различным химиотерапевтическим программам: R-CHOP и CHOP-подобные курсы – 57 (61%) пациентов; высокодозная химиотерапия (ВДХ) – mNHL-BFM-90 или программа последовательной высокодозной химиотерапии (R-CHOP+DHP +/- аутоСКК) – 20 (22%) пациентов; «другая» химиотерапия – 16 (17%) пациентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании собственных наблюдений об особенностях иммуногистоархитектоники экспрессии MUM1 в клетках опухолевой популяции, данных литературы [Naresh K.N., 2007; Karube K., 2008; Horn H., 2011; Koch K., 2016], а также полученных нами корреляций между интенсивной мономорфной экспрессией MUM1 и отсутствием экспрессии CD10, отсутствием перестройки BCL-2 и крупноклеточным лимфоидным поражением костного мозга ( $p < 0,05$ ) предложен алгоритм дифференциальной диагностики ФЛ 3 цитологического типа (рис. 1): выделено 2 варианта заболевания. Первый вариант ( $n = 22$ ) – ФЛ 3-го типа, возникшая de novo, которая имела признаки сходные с ДВККЛ. Второй вариант ( $n = 21$ ) – ФЛ 3-го типа, развившаяся в результате гистологической трансформации ФЛ 1-2-го цитологического типа (трансформированная ФЛ или тФЛ), имеющая признаки сходные с ФЛ 1-2-го типа. Пациенты, у которых отсутствовала информация о хотя бы одном параметре, используемом в алгоритме, не включены в анализ.

**Рис. 1.** Алгоритм диагностики ФЛЗ типа *de novo* и трансформированной



\* MUM1(+/-) (гетерогенная экспрессия MUM1 отдельными опухолевыми клетками или отсутствие экспрессии MUM1 опухолевыми клетками при позитивном “внутреннем” контроле в Т-клетках, плазмочитах); MUM1(++) (интенсивная сономорфная экспрессия MUM1); мелко/смеш. – мелкоклеточное или смешанноклеточное лимфоидное поражение костного мозга; -/крупно – отсутствие поражения костного мозга или крупноклеточное лимфоидное поражение костного мозга.

ФЛ 3 типа de novo, характеризовалась следующими особенностями иммунофенотипа – CD10«-» (n = 19, 86%), MUM1«++» (мономорфно, n = 19, 90%), в части случаев BCL-2«-» (n = 5, 22%); отсутствием реаранжировки BCL-2 (n = 22, 100%) и поражения костного мозга (n = 14, 67 %), либо крупноклеточным характером его вовлечения (n = 7, 100%). Трансформированная ФЛ 3 типа характеризовалась экспрессией в опухолевых клетках CD10«+» (n = 19, 90%), MUM1«+» (гетерогенно, n = 16, 76%) или отсутствовала экспрессия MUM1 (n = 4, 19%), BCL2«+» (n = 20, 95%) и реаранжировку BCL-2 (n = 19, 90%). При трансформированной ФЛ в 71 % случаев встречалось мелкоклеточное лимфоидное поражение костного мозга, при ФЛ de novo – крупноклеточное (p = 0,06).

Пациенты с ФЛ de novo получили терапию по программе R-СНОР-21 (n = 14), ВДХ (n = 4) и «другую» химиотерапию (n = 4). Группу тФЛ составили 12 пациентов, лечившихся по программе R-СНОР-21, 6 пациентов – ВДХ и 3-м пациентам проводилась «другая» химиотерапия. Анализ выживаемости проведен в однородной по терапии группе больных, получивших лечение по программе R-СНОР-21: ФЛ de novo (n = 14) и тФЛ (n = 12). Анализ выживаемости у больных, получивших ВДХ и «другую» химиотерапию не проводился в связи с малочисленностью групп.

Характеристика пациентов, включенных в анализ выживаемости (терапия R-CHOP-21), представлена в таблице 1.

**Табл. 1.** Сопоставление клинико-лабораторных параметров *de novo* и трансформированной фолликулярной лимфомы 3-го цитологического типа (терапия R-CHOP-21).

<b>Признак</b>	<b>ФЛ de novo n = 14</b>	<b>тФЛ n = 12</b>	<b>p</b>
Поражение костного мозга - есть / нет	31 % (4/13) / 69 % (9/13)	75 % (9/12) / 25 % (3/12)	0,02
Поражение костного мозга - мелкоклеточное - крупноклеточное - смешанное	0 % (0/4) 100 % (4/4) 0 % (0/4)	78 % (7/9) 11 % (1/9) 11 % (1/9)	0,02
Перестройка BCL-2(+)	0 % (0/13)	83 % (10/12)	< 0,0001
CD10 +/-	14 % (2/14) / 86 % (12/14)	83 % (10/12)	< 0,0001
BCL-2 +/-	78 % (11/14) / 22 % (3/14)	92 % (11/12) / 8 % (1/12)	0,35
MUM1 (+/-) / (++)	21 % (3/14) / 79 % (11/14)	92 % (11/12) / 8 % (1/12)	0,0005

При анализе выживаемости статистически достоверных различий в ОВ у пациентов с ФЛ de novo и ФЛ не получено (медиана наблюдения общей группы больных составила 41 мес.). 3-х и 5-летняя ОВ составили 92% у больных ФЛ de novo (медиана наблюдения 36 мес.) и 90% у больных тФЛ (медиана наблюдения 60 мес.) ( $p = 0,76$ ). В отношении БРВ у больных de novo ФЛ результаты терапии были лучше, чем у больных тФЛ. 3-летняя БРВ составила 87% и 50% соответственно для ФЛ de novo и тФЛ; 5-летняя – 87% и 16% ( $p = 0,06$ ) (рис. 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе ФЛ 3 цитологического типа выделено 2 варианта, характеризующихся различными морфологическими, иммуногистохимическими и цитогенетическими признаками и обладающими различной чувствительностью к иммунотерапии: вариант – развившийся *de novo*; вариант – развившийся в результате гистологической трансформации фолликулярной лимфомы 1–2 типа.

**Рис. 2.** ФЛ 3 цитологического типа *de novo* и трансформированная (R-СНОР-21). Безрецидивная выживаемость

