

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

Фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа: *de novo* и трансформированный варианты заболевания (собственные данные)

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

The Comparison of *De Novo* Grade 3 Follicular Lymphoma and Transformed Grade 3 Follicular Lymphoma: Own Data

LV Plastinina, AM Kovrigina, TN Obukhova,
ES Nesterova, AU Magomedova, YaK Mangasarova,
AE Misyurina, FE Babaeva, SM Kulikov, AI Vorob'ev,
SK Kravchenko

National Medical Hematology Research Center,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Актуальность. Фолликулярная лимфома (ФЛ) 3-го цитологического типа характеризуется гетерогенностью. Выделение пациентов, имеющих сходные биологические особенности опухолевого процесса, важно для систематизации знаний о формах ФЛ 3-го типа, формирования групп риска с разработкой новых терапевтических подходов. Детальные морфоиммуногистохимическая, цитогенетическая характеристики опухоли обосновывают клиническую гетерогенность заболевания.

Цель. Охарактеризовать клинические, морфологические, иммуногистохимические и цитогенетические особенности ФЛ 3-го 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-го цитологического типа (возраст 21–78 лет, медиана 53 года; соотношение женщин/мужчин 1:1,4), наблюдавшихся в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ с 2001 по 2016 г. Проведены морфологическое и иммуногистохимическое исследования опухолевого субстрата лимфатических узлов и трепанобиоптатов костного мозга. Проанализированы данные стандартного цитогенетического/FISH-исследований с целью выявить реаранжировки *BCL2*.

Результаты. На основании комплекса проанализированных признаков предложен алгоритм дифференциальной диагностики ФЛ 3-го цитологического типа; выделено два варианта заболевания: *de novo* ($n = 22$) и трансформированный ($n = 21$). ФЛ 3-го типа, развившаяся *de novo*, характеризуется следующими особенностями иммунофенотипа: *CD10*[–] ($n = 19$; 86 %), *MUM1*⁺⁺ (монотипно, $n = 19$; 90 %), в части случаев — *BCL2*[–] ($n = 5$; 22 %); отсутствием реаранжировки *BCL2* ($n = 22$; 100 %) и поражения костного мозга ($n = 14$; 67 %) либо крупноклеточным характером его вовлечения ($n = 7$; 100 %). ФЛ 3-го типа, возникшая в результате трансформации ФЛ 1–2-го

ABSTRACT

Background. Grade 3 follicular lymphoma (FL) is a heterogeneous group of tumors. The selections of patients with similar characteristics of the tumor process is important for classification 3 grade forms of FL and risk stratification, as well as for the development of new therapeutic approaches. Different morphological, immunohistochemical and cytogenetical characteristics of the tumor result in different clinical forms of the disease.

Aim. To describe the clinical, morphological, immunohistochemical and cytogenetical characteristics of grade 3 FL and evaluate their prognostic value for R-CHOP-21 chemotherapy.

Materials & Methods. We performed retrospective and prospective analysis of morphological, immunohistochemical and genetical characteristics of 93 primary patients with grade 3 FL (21–78 years, median 53 years, women to men — 1:1.4) admitted to National Medical Hematology Research Center from years 2001 to 2016. Morphological and immunohistochemical assessment of the affected lymph nodes and bone marrow biopsy material was performed. Data obtained from the standard cytogenetic and FISH assessment were compared to identify the *BCL2* rearrangement.

Results. We proposed an algorithm for differential diagnosis of the 2 types of grade 3 FL: *de novo* FL ($n = 22$) and transformed FL ($n = 21$). *De novo* grade 3 FL had the immunophenotype of *CD10*[–] in 19 (86 %) cases, *MUM1*⁺⁺ (monomorphically) in 19 (90 %), and *BCL2* in 5 (22 %). It was characterized by the absence of the *BCL2* rearrangement ($n = 22$, 100 %) and bone marrow involvement ($n = 14$, 67 %) and/or bone marrow involvement ($n = 7$, 100 %). Third grade FL transformed from grades 1 or 2 had was *CD10*⁺ ($n = 19$, 90 %), *MUM1*⁺ (heterogeneously, $n = 16$, 76 %) or *MUM1*[–] ($n = 4$, 19 %), *BCL2*⁺ ($n = 20$, 95 %) and had *BCL2* rearrangement ($n = 19$, 90 %). Small cell bone marrow involvement was observed in 71 % of cases, whereas large cell involvement was seen predominantly in *de novo* FL ($p = 0.06$). The analysis showed that 5-year relapse-free survival in patients with

цитологического типа, имеет экспрессию в опухолевых клетках CD10+ ($n = 19$; 90 %), MUM1+ (гетерогенно, $n = 16$; 76 %) или отсутствие экспрессии MUM1 ($n = 4$; 19 %), BCL-2+ ($n = 20$; 95 %) и реаранжировку *BCL2* ($n = 19$; 90 %). При трансформированной ФЛ 3-го типа в 71 % случаев встречается мелкоклеточное лимфоидное поражение костного мозга, при ФЛ 3-го типа *de novo* — крупноклеточное ($p = 0,06$). Безрецидивная 5-летняя выживаемость больных ФЛ 3-го типа *de novo* на фоне терапии R-CHOP-21 составляет 87 vs 16 % при трансформированной ФЛ 3-го типа ($p = 0,06$) с медианой наблюдения 41 мес.

Заключение. В группе ФЛ 3-го цитологического типа выделено два варианта, характеризующиеся различными морфологическими, иммуногистохимическими и цитогенетическими признаками и обладающие различной чувствительностью к иммунохимиотерапии: 1) вариант, развившийся *de novo*; 2) вариант, развившийся в результате трансформации ФЛ 1–2-го типа.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа, ФЛ *de novo*, трансформированная ФЛ, гистологическая трансформация, экспрессия MUM1.

Получено: 14 апреля 2017 г.

Принято в печать: 23 июля 2017 г.

Для переписки: Любовь Васильевна Пластинина, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: 8(495)612-23-61; e-mail: dr.plastinina@yandex.ru

Для цитирования: Пластинина Л.В., Ковригина А.М., Обухова Т.Н. и др. Фолликулярная лимфома 3-го цитологического типа: *de novo* и трансформированные варианты заболевания (собственные данные). Клиническая онкогематология. 2017;10(4):453–63.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-453-463

grade 3 *de novo* FL after R-CHOP-21 therapy was 87 % compared to 16 % with transformed FL ($p = 0.06$) for the median 41 months of follow up.

Conclusion. We described the morphological, immunohistochemical and cytogenetical characteristics of grade 3 *de novo* FL and grade 3 FL, transformed from grades 1 or 2. The described variants show different sensitivity to immunotherapy.

Keywords: follicular lymphoma of the 3rd cytologic grade, *de novo* FL, transformed FL, histologic transformation, MUM1 expression.

Received: April 14, 2017

Accepted: July 23, 2017

For correspondence: Lyubov' Vasil'evna Plastinina, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: 8(495)612-23-61; e-mail: dr.plastinina@yandex.ru

For citation: Plastinina LV, Kovrigina AM, Obukhova TN, et al. The Comparison of De Novo Grade 3 Follicular Lymphoma and Transformed Grade 3 Follicular Lymphoma: Own Data. Clinical oncohematology. 2017;10(4):453–63 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-453-463

ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) является вторым по частоте вариантом неходжкинской лимфомы в странах Западной Европы и США после диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) [1]. Частота ФЛ в Российской Федерации не изучена с учетом новых критериев диагностики для случаев ФЛ с преимущественно диффузным ростом, ФЛ 3-го типа. Опухолевым субстратом при ФЛ служат лимфоидные В-клетки центра фолликула (герминативного центра) с морфологией centroцитов, centroбластов, имеющих, хотя бы частично, тенденцию к фолликулярному росту (ВОЗ, 2008) [2]. Детальное изучение молекулярных особенностей ФЛ, а также клинического течения привело к пониманию того, что ФЛ — это группа лимфом, объединенных двумя морфологическими признаками: клеточный состав (centroциты, centroбласты) и характер опухолевого роста, но отличающихся по иммунофенотипическим, цитогенетическим признакам и клиническому течению. В классификации ВОЗ 2008 г. охарактеризованы редкие варианты ФЛ: ФЛ тонкой кишки, первичная кожная ФЛ, педиатрический вариант ФЛ [2], встречающийся, по последним данным, не только у детей, но и у молодых взрослых [3, 4].

В зависимости от соотношения centroцитов и centroбластов выделяют три цитологических типа ФЛ: 1–2, 3А и 3В. В то время как ФЛ цитологических типов 1–2 и 3А имеют смешанный клеточный состав (centroциты и centroбласты), ФЛ 3В типа состоит только из centroбластов, формирующих пласты опухоли.

80–90 % всех ФЛ составляют ФЛ 1–2-го цитологического типа [4], формируя однородную группу больных с нодулярным (или частично нодулярным) ростом. Опухолевые В-клетки, как правило, экспрессируют маркеры герминальной дифференцировки CD10, BCL-2, BCL-6 и имеют реаранжировку *BCL2*.

10–20 % всех ФЛ составляют 3-й цитологический тип [4], образуя наиболее гетерогенную группу лимфом по ряду морфологических и иммунофенотипических характеристик, а также по ответу на терапию.

Экспрессия опухолевыми клетками CD10 при ФЛ 3-го цитологического типа встречается реже (43 % при ФЛ 3В, 83 % при ФЛ 3А), чем при ФЛ 1–2-го типа (91 %) [5]. 3-й цитологический тип ФЛ коррелирует с отсутствием или низкой интенсивностью экспрессии опухолевыми клетками BCL-2 [6]. Кроме того, 38 %

CD10/t(14;18)-негативной ФЛ (в основном 3В типа) экспрессируют белок MUM1 — маркер поздней герминальной и постгерминальной дифференцировки. Экспрессия BCL-2 в случаях CD10-/MUM1+ ФЛ встречается реже (59 %) по сравнению с CD10+/MUM1- ФЛ (94 %). В литературе описаны случаи ФЛ с нетипичным иммунофенотипом CD10-/MUM1+, в которых в отличие от «типичной» CD10+/MUM1- ФЛ статистически значимо чаще встречается крупноклеточная морфология опухолевых клеток — 3А/3В цитологический тип (91 vs 17 %), диффузный рост опухоли (59 vs 18 %) и отсутствие t(14;18) (5 vs 92,5 %) [7]. Некоторые исследователи выдвигают гипотезу, что ФЛ 3В типа с диффузными участками опухолевого роста и иммунофенотипом CD10-/MUM1+ представляет собой негерминальный подтип ДВКЛ с частично фолликулярным ростом [8].

В клинических рекомендациях NCCN, ASCO, а также российских считается целесообразным проведение терапии ФЛ 3В типа по программам лечения ДВКЛ, в то время как единого подхода к выбору лечения ФЛ 3А цитологического типа нет [9].

При выборе терапии ФЛ 3-го типа, так же как для ФЛ 1–2-го типа, учитывают международный прогностический индекс для фолликулярных лимфом (FLIPI и FLIPI2) и сам цитологический вариант ФЛ 3-й градации. Отдельных прогностических критериев для ФЛ 3-го цитологического типа не выделено. Высокие цитологические градации ФЛ изначально считались связанными с низкой выживаемостью [2]. В исследованиях последних лет показаны противоположные результаты [6, 10].

В настоящее время нет однозначной точки зрения по вопросам патогенеза ФЛ 3А и 3В цитологических типов, что отражается на клиническом течении и прогнозе. Неясно, является ли ФЛ 3А типа индолентной, как при ФЛ 1–2-го типа с многократными рецидивами и невозможностью полного излечения [11, 12], или сходна с 3В типом, при котором имеются рецидивы, но возможно и полное излечение, что находит отражение в достижении плато на кривых выживаемости [13]. Остается малоизученным вопрос о потенциальной неизлечимости 3А и 3В типов ФЛ [11], либо в обоих цитологических типах ФЛ 3 имеются группы пациентов с потенциально излечимым вариантом заболевания [14]. ФЛ 3В цитологического типа в ряде случаев имеет течение заболевания, сходное с *de novo* ДВКЛ [12]. Вместе с тем в отличие от ДВКЛ рецидивы при ФЛ 3В типа возникают чаще, но общая выживаемость в целом выше [15]. В отличие от 3А типа ФЛ 3В предполагает потенциальную излечимость (плато на кривой общей выживаемости за пределами 5 лет наблюдения) [12].

Кроме того, ФЛ может эволюционировать в более агрессивную лимфому, чаще ДВКЛ, что обозначается термином «трансформация фолликулярной лимфомы», или «опухолевая трансформация». Стандартом в установлении диагноза трансформированной ФЛ считается гистологическое подтверждение увеличения количества крупных клеток в биоптате опухоли в виде пластов, диффузно инфильтрирующих лимфатический узел, приводя к полной потере нодулярного роста опухоли. Трансформация ФЛ в ДВКЛ (опухолевая транс-

формация) является морфологическим выражением накопленных биологических событий — генетических аномалий в процессе эволюции опухолевого клона, которые часто сопровождаются появлением новой клинической симптоматики: быстрый дискордантный рост лимфатических узлов, вовлечение новых (преимущественно экстранодальных) областей, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), появление В-симптомов, реже — гиперкальциемии [16–18].

Вместе с тем в некоторых случаях при ФЛ в гистологических препаратах очередного рецидива можно наблюдать увеличение областей диффузного роста лимфомы или возрастание числа центробластов с сохранением нодулярности (переход 1–2-го цитологического типа в 3-й), что не является истинной трансформацией заболевания, а рассматривается в качестве морфологической прогрессии (син.: гистологическая трансформация) ФЛ без перехода болезни в иное качество [19]. Обнаружение в препаратах ФЛ 3-го цитологического типа участков 1–2-го типа свидетельствует в пользу гистологической трансформации, даже без предшествующего доступного врачу анамнеза мелкоклеточной лимфомы, и может наблюдаться исходно в дебюте заболевания [14].

Большинство исследований посвящено вопросу опухолевой трансформации ФЛ, поскольку данное событие значительно ухудшает прогноз заболевания. Индолентная ФЛ с медианой жизни 8–10 лет трансформируется в агрессивную лимфому, рефрактерную к терапии, с продолжительностью жизни менее 2 лет [20]. Вместе с тем прогностическое значение имеющейся исходно гистологической трансформации у пациентов с ФЛ 3-го типа остается малоизученным.

В проведенном нами исследовании проанализированы морфологические, иммунофенотипические и цитогенетические характеристики ФЛ 3-го цитологического типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 106 пациентов, которые с 2001 по 2016 г. наблюдались в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ. Поиск пациентов для включения в исследование проводился на основании историй болезни, амбулаторных карт и компьютерной базы данных. В анализ включались все первичные пациенты с ФЛ 3-го цитологического типа независимо от возраста и статуса по ECOG. Критериями формирования группы были установленный ранее диагноз ФЛ 3-го цитологического типа, ФЛ с трансформацией в ДВКЛ или ДВКЛ. Пациенты с диагнозом ДВКЛ включались в связи с подозрением на развитие трансформации ФЛ, на что могли указывать дискордантное зрелоклеточное поражение костного мозга, наличие транслокации t(14;18), длительный анамнез до лечения или факт позднего рецидива заболевания.

Гистологические препараты пересмотрены у 106 пациентов «вслепую» (без информации о персональных и клинико-лабораторных данных). Из них 8 (7,5 %) пациентов исключены из дальнейшего анализа в связи с изменением диагноза на ФЛ 1–2-го цитологического типа. У 19 (18 %) пациентов диагноз

изменен с ДВКЛ на ФЛ 3-го цитологического типа; 5 (4,7 %) пациентам (18–25 лет) установлен диагноз ФЛ педиатрического типа (данная группа исключена из дальнейшего анализа).

Таким образом, в окончательную группу включено 93 пациента с подтвержденным диагнозом ФЛ 3-го цитологического типа. 63 пациента включены в анализ ретроспективно, 30 пациентов наблюдались проспективно.

Характеристика пациентов

Исследуемую группу составили 55 (59 %) мужчин и 38 (41 %) женщин в возрасте 21–78 лет (медиана 53 года). 62 (67 %) пациента были моложе 60 лет.

Большинство больных ($n = 60$; 65 %) имели IV стадию заболевания по классификации Ann-Arbor, III — 11 (12 %), II — 16 (17 %), I — 6 (6 %).

По критериям FLIPI оценено 85 пациентов: большинство отнесено в группу высокого риска — 52 (61 %) пациента. Группу промежуточного риска составило 15 (18 %) пациентов, группу низкого риска — 18 (21 %). У 8 пациентов FLIPI не определен в связи с отсутствием информации о параметрах, включенных в критерий FLIPI.

В-симптомы (температура тела выше 38 °С не менее 3 дней подряд без признаков воспаления; профузные ночные поты; снижение массы тела более чем на 10 % от показателя за последние 6 мес.) присутствовали у 38 (48 %) из 79 пациентов.

У 51 (55 %) пациента отмечалось наличие больших опухолевых масс — 6 см и более («bulky disease») — различной локализации. Наиболее частой их локализацией были периферическая (29 %), забрюшинная (27,5 %) и внутрибрюшная (27,5 %) лимфаденопатия. У 72 (77 %) пациентов отмечалось вовлечение экстранодальных органов. ЛДГ у 60 % (52/87) больных была выше нормы (> 480 ЕД/л), из них в 27 % (24/87) случаев концентрация ЛДГ превышала норму в 2 раза. Уровень гемоглобина менее 120 г/л выявлен у 24 (27 %) из 87 больных, из них у 11 (12,6 %) пациентов гемоглобин составлял 100 г/л и менее. Тромбоцитопения выявлена у 14 % (13/90) больных. Концентрация тромбоцитов варьировала от 49×10^9 /л до 168×10^9 /л.

Моноклональная секреция парапротеина выявлена у 10 (12 %) из 83 пациентов, из них у 8 пациентов подтверждено поражение костного мозга при гистологическом исследовании. Опухолевые клетки в крови обнаруживались у 5 (5 %) пациентов.

Химиотерапия по программе R-CHOP-21 проводилась у 52 (56 %) пациентов, CHOP-подобные режимы — у 5 (5,3 %): R-CHOP-21 — у 2, CHOP-21 без ритуксимаба — у 3. 20 (21,5 %) пациентов получили высокодозную химиотерапию ± аутологичная трансплантация стволовых клеток (аутоТГСК). 16 (17 %) пациентам проводились другие режимы химиотерапии (R-B, R-FMC, непрограммное лечение) (табл. 1).

Морфологическое исследование

Исследован биопсийный материал (гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином) лимфатических узлов 93 пациентов. Из них гистологические препараты трепанобиоптатов костного мозга были исследованы у 89 пациентов.

Цитологический тип ФЛ определен согласно классификации ВОЗ 2008 г. Пациенты с наличием в гистологических препаратах одной биопсии участков 3А и 3В цитологических типов выделены в группу 3(А+В) ФЛ.

Характер лимфоидного поражения костного мозга определялся по преобладанию популяции лимфоидных клеток с морфологией centroцитов или centroбластов. Выделено три варианта поражения костного мозга: мелкоклеточный (инфильтрация костного мозга преимущественно лимфоидными клетками с морфологией centroцитов), крупноклеточный (инфильтрация костного мозга лимфоидными клетками с морфологией centroбластов), смешанно-клеточный (инфильтрация костного мозга лимфоидными клетками с морфологией centroцитов и centroбластов в различных соотношениях).

Дискордантным поражение костного мозга при ФЛ 3-го цитологического типа считали при наличии мелкоклеточного/смешанно-клеточного лимфоидного поражения костного мозга при сопоставлении с морфологической картиной лимфатического узла.

Иммуногистохимическое исследование

Исследованы иммуногистохимические препараты с антителами к CD20, CD10, BCL2, BCL6, MUM1, CD3, CD23, циклину D1, Ki-67. При иммуногистохимическом исследовании опухолевого субстрата лимфатических узлов у больных проспективной группы использовались антитела к CD20 (клон L-26), CD10 (клон 56с6, Leica), BCL2 (клон BCL/100/D5 Leica; клон E17, Abcam/EP36, Epitomics), BCL6 (клон LN22, Leica), MUM1 (клон EAU32, Leica), CD23 (клон 1B12), CD3 (клон LN10, Leica), циклину D1 (клон SP4), Ki-67 (клон K2, Leica).

Таблица 1. Химиотерапевтические программы лечения больных с фолликулярной лимфомой 3-го цитологического типа (2001–2016 гг., ФГБУ ГНЦ) ($n = 93$)

R-CHOP и CHOP-подобные режимы ($n = 57$; 61 %)		Высокодозная химиотерапия ($n = 20$; 22 %)		Не-CHOP-подобные режимы ($n = 16$; 17 %)	
Программа	Число больных	Программа	Число больных	Программа	Число больных
R-CHOP	52 (91 %)	R-(CHOP + DHAP) ± аутоТГСК	7 (35 %) (из них 5 с аутоТГСК)	R-B	7 (44 %)
CHOP	3 (5 %)	R-mNHL BFM-90 ± аутоТГСК	11 (55 %) (из них 3 с аутоТГСК)	R-FMC	3 (19 %)
R-CHOP	2 (4 %)	R-ESHAP с доксорубицином и винкристином	1 (5 %)	R-CVP	1 (6 %)
		R-DA-EPOCH	1 (5 %)	Непрограммное лечение	5 (31 %)

При анализе иммуногистохимических препаратов с антителами к MUM1 оценивалась интенсивность экспрессии антигена на опухолевых клетках: гетерогенная или мономорфная, мозаичность расположения (клетки разного размера или мономорфно крупные клетки), разрозненно или в виде пластов/крупноочаговых скоплений. В качестве положительного «внутреннего» контроля использовались MUM1-позитивные мелкие Т-клетки и плазмоциты при сопоставлении иммуногистоархитектоники с антителами к CD3 и плазмоцитами.

Цитогенетическое исследование

У 66 пациентов в лаборатории кариологии ФГБУ ГНЦ МЗ РФ (зав. канд. мед. наук Т.Н. Обухова) на срезах с парафиновых блоков проводилось FISH-исследование с использованием ДНК-зонда Vysis LSI BCL2 Dual color, Break Apart Rearrangement Probe (Abbott Molecular) для оценки реаранжировки локуса гена *BCL2*. Гибридизацию выполняли по протоколам фирмы-производителя Vysis для локус-специфичных праймеров и проб (www.vysis.com). Визуализацию сигнала осуществляли под флюоресцентным микроскопом Zeiss-Axioscope с использованием тройного фильтра DAPI/ORANGE/GREEN. На диагностическом этапе стандартное цитогенетическое исследование проводилось 13 пациентам.

Статистический анализ

Для сравнения частотных характеристик использовался критерий χ^2 . Непосредственная эффективность лечения оценивалась по числу достижения

полных или частичных ремиссий, первично-рефрактерного течения (в случаях прогрессирования заболевания в период проведения полихимиотерапии), согласно Российским клиническим рекомендациям 2016 г. Отдаленные результаты лечения оценивались по данным общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). ОВ и БРВ анализировали по методу Каплана—Мейера. Время ОВ рассчитывали от начала лечения до летального исхода или последней информации о больном. Время БРВ рассчитывали только у пациентов, достигших полной ремиссии, от окончания лечения до рецидива, смерти или последней информации о больном. Для сравнения показателей ОВ и БРВ между группами больных использовался лог-ранговый тест. Результаты считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Вычисления проводились с помощью программного пакета SAS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологическая характеристика ФЛ 3-го типа

Распределение цитологических типов у больных ФЛ представлено в табл. 1. Цитологический тип 3А диагностирован у 57 (61 %) пациентов, у 32 (56 %) из них в препаратах одной биопсии наблюдалась морфологическая картина 3А цитологического типа с участками ФЛ 1–2-го типа (рис. 1), у 25 (44 %) пациентов — без участков 1–2-го типа (рис. 2). Цитологический тип 3В диагностирован у 19 (20,5 %) больных (рис. 3), у 6 (31 %) из них с участками диффузного роста центробластов. В 17 (18,5 %) случаях

Таблица 1. Распределение пациентов с фолликулярной лимфомой по цитологическим типам

Цитологический тип	3А		3В		3А+В
	61,0 % (57/93)		20,5 % (19/93)		18,5 % (17/93)
Особенности морфологии	3А с участками 1–2-го типа	3А без участков 1–2-го типа	3В	3В с участками ДВКЛ	
	56 % (32/57)	44 % (25/57)	68 % (13/19)	31 % (6/19)	

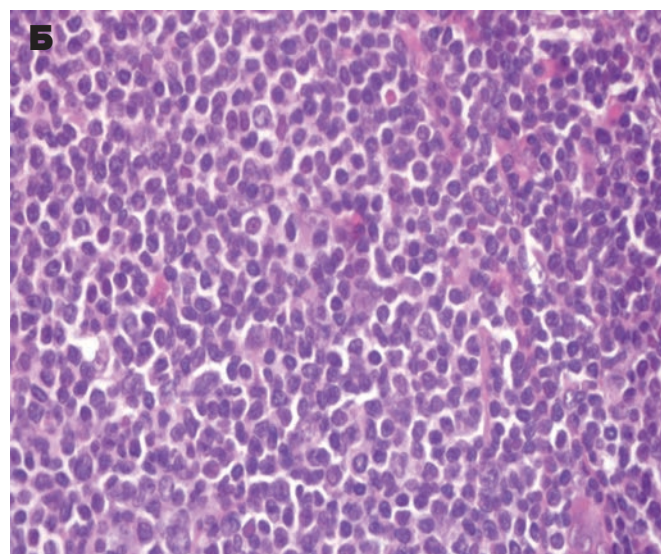
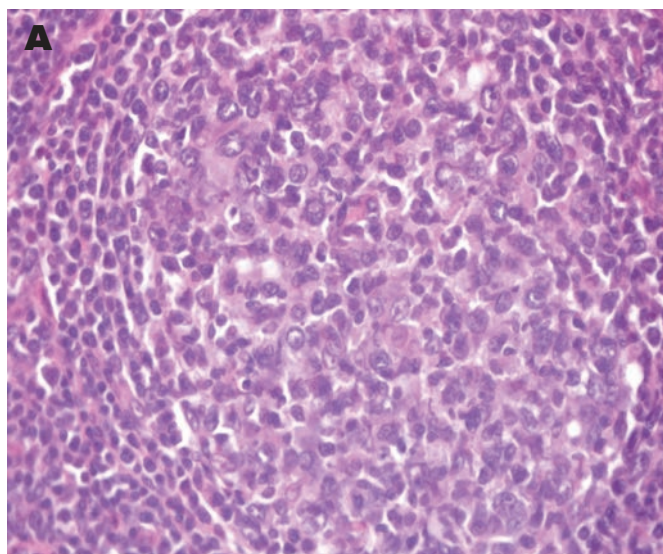


Рис. 1. Опухолевый субстрат лимфатического узла при фолликулярной лимфоме в одном биоптате представлен цитологическим типом 3А (А) с участками 1–2-го типа (Б). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 1. Follicular lymphoma in the lymph node. Follicular lymphoma of different grades is seen: grade 3A (A) and areas of the grades 1 and 2 (B). Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

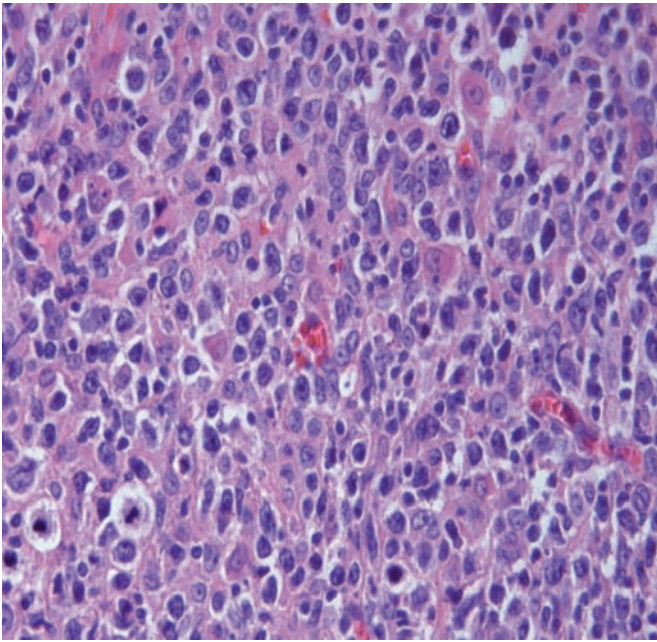


Рис. 2. Опухолевый субстрат лимфатического узла при фолликулярной лимфоме представлен цитологическим типом 3А. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 2. Grade 3A follicular lymphoma in the lymph node. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

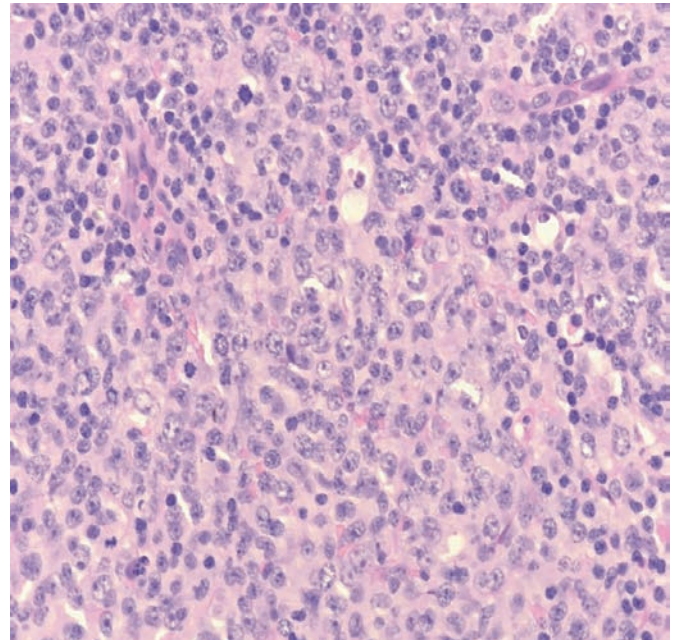


Рис. 3. Опухолевый субстрат лимфатического узла при фолликулярной лимфоме представлен цитологическим типом 3В. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 3. Grade 3B follicular lymphoma in the lymph node. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

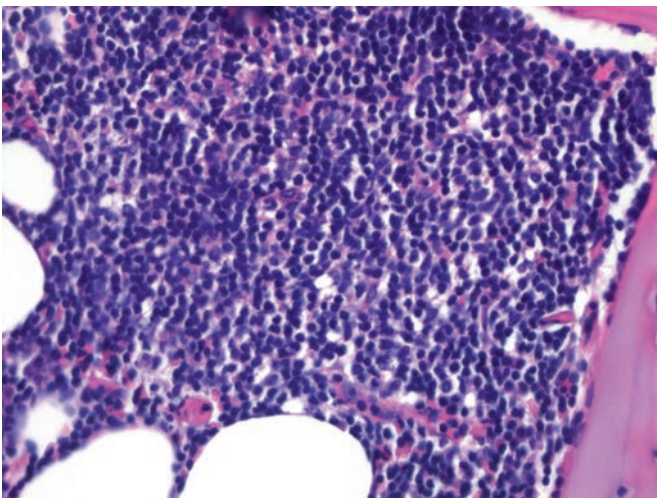


Рис. 4. Гистологический препарат трепанобиоптата костного мозга пациента И., 44 года. Мелкоклеточное лимфоидное поражение костного мозга при фолликулярной лимфоме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 4. A histological specimen of the bone marrow biopsy of patient I., 44 y.o. Follicular lymphoma with small cell lymphoid bone marrow involvement. Hematoxylin and eosin stain, $\times 200$

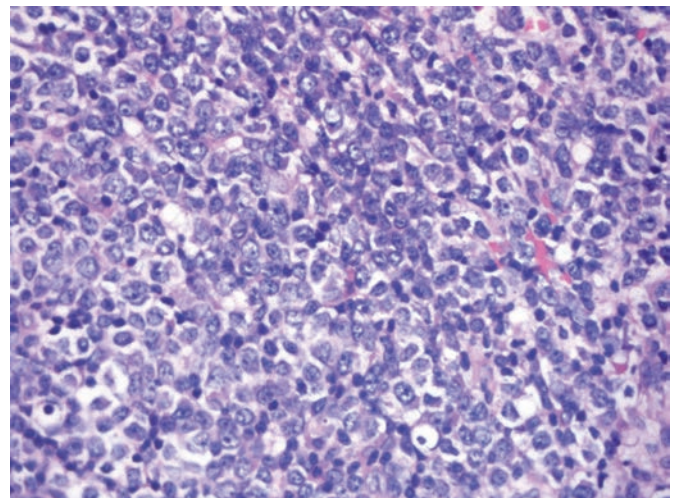


Рис. 5. Гистологический препарат трепанобиоптата костного мозга пациента К., 41 год. Крупноклеточное лимфоидное поражение костного мозга при фолликулярной лимфоме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 5. A histological specimen of the bone marrow biopsy of patient K., 41 y.o. Follicular lymphoma with large cell lymphoid bone marrow involvement. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

не удалось четко установить цитологический тип ФЛ, морфологически отмечались участки, характерные для 3А и 3В типов (рис. 4). Эти больные выделены в группу 3(А+В) цитологического типа ФЛ.

Поражение костного мозга при гистологическом исследовании выявлено в 54 % случаев. Мелкоклеточное лимфоидное поражение костного мозга диагностировано у 22 (48 %) пациентов (рис. 4), крупноклеточное — у 14 (30 %) (рис. 5), смешанно-клеточное — у 10 (22 %) (рис. 6).

Иммуногистохимическая характеристика ФЛ 3-го типа

В большинстве наблюдений опухолевые клетки при ФЛ 3-го цитологического типа экспрессировали маркеры В-клеток герминальной дифференцировки — CD10 (46/89, 52 %), VCL-2 (80/92, 87 %), VCL-6 (52/64, 81 %). Индекс пролиферативной активности Ki-67 ≥ 40 % опухолевых клеток выявлен у 64 (75 %) из 85 пациентов, причем у 28 (33 %) пациентов Ki-67 ≥ 70 % опухолевых клеток.

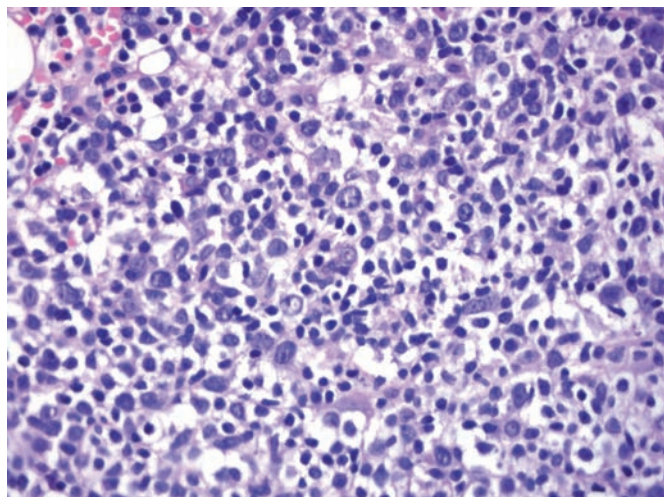


Рис. 6. Гистологический препарат трепанобиоптата костного мозга пациентки З., 33 года. Смешанно-клеточное лимфоидное поражение костного мозга при фолликулярной лимфоме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 6. A histological specimen of the bone marrow biopsy of patient Z., 33 y.o. Follicular lymphoma with mixed cell lymphoid bone marrow involvement. Hematoxylin and eosin stain, $\times 400$

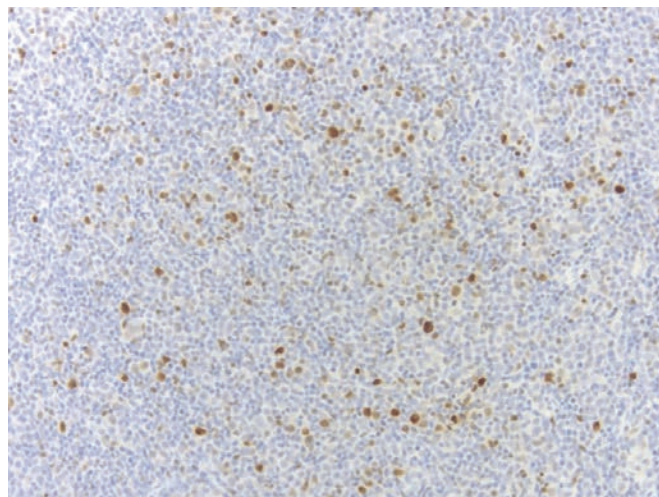


Рис. 7. Лимфатический узел. Экспрессия MUM1 в отдельных опухолевых клетках (гетерогенная ядерная реакция) при фолликулярной лимфоме 3-го цитологического типа. Иммуноферментный метод, $\times 200$

Fig. 7. Lymph node. MUM1 expression in some tumor cells (heterogeneous nuclear reaction) of grade 3 follicular lymphoma. ELISA, $\times 200$

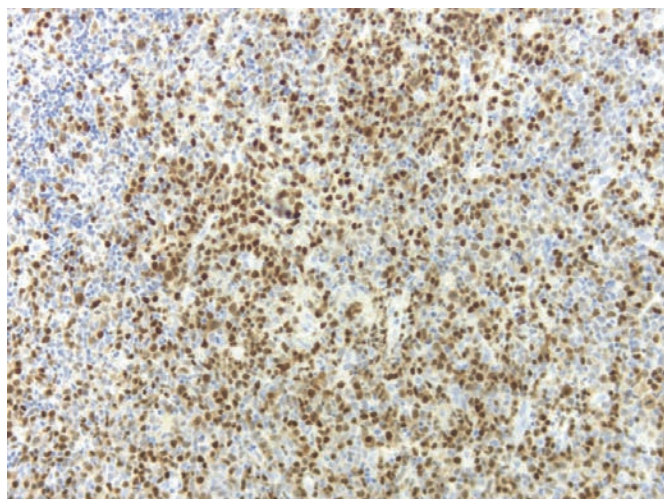


Рис. 8. Лимфатический узел. Экспрессия MUM1 опухолевыми клетками (интенсивная мономорфная ядерная реакция) при фолликулярной лимфоме 3-го цитологического типа. Иммуноферментный метод, $\times 200$

Fig. 8. Lymph node. MUM1 expression of grade 3 follicular lymphoma cells (intensive monomorphic nuclear reaction). ELISA, $\times 200$

Вместе с тем экспрессия MUM1 — маркера поздней герминальной и постгерминальной дифференцировки — выявлена у большинства из исследуемых пациентов (57/64, 89 %). В 7 (11 %) случаях экспрессии опухолевыми клетками MUM1 не обнаружено при положительном «внутреннем» контроле (Т-клетки, плазматциты) и сопоставлении иммуногистоархитектоники.

Характер экспрессии MUM1 определен при пересмотре гистологических препаратов у 55 пациентов. Данные 2 пациентов не учтены в связи с отсутствием гистологических препаратов для пересмотра. Гетерогенная экспрессия MUM1 в единичных лимфоидных клетках с морфологией centroцитов и/или centro-

бластов, располагающихся внутри или за пределами фолликулоподобных структур (опухолевых нодулей), а при диффузном характере роста — разрозненно (MUM1+), выявлена у 25 (45 %) пациентов (рис. 7). Интенсивная мономорфная экспрессия MUM1 в лимфоидных клетках с морфологией centroбластов, располагающихся крупноочаговыми скоплениями при нодулярном характере роста и/или пластами в участках диффузного роста (MUM1++), отмечена у 30 (54 %) пациентов (рис. 8).

При сравнении клинико-лабораторных параметров в группах больных с различным характером экспрессии MUM1 (MUM1+ или MUM1++) выявлены статистически значимые корреляции между характером экспрессии MUM1 и экспрессией опухолевыми клетками CD10, перестройкой *BCL2* и характером поражения костного мозга ($p < 0,05$) (табл. 2).

Вместе с тем установлено, что в группе пациентов с 3А цитологическим типом гетерогенная разрозненная экспрессия MUM1 встречалась чаще, чем при ФЛ 3В типа (63 vs 22 %). Интенсивная мономорфная экспрессия MUM1, наоборот, чаще определялась при 3В типе ФЛ в отличие от 3А (78 vs 37 %) ($p = 0,02$). Распределение по характеру экспрессии MUM1 при ФЛ 3(А+В) было сопоставимо с группой ФЛ 3В. В 64 % случаев встречалась интенсивная мономорфная экспрессия MUM1, в 36 % — гетерогенная.

Молекулярно-генетическая характеристика ФЛ 3-го типа

Рearанжировка локуса гена *BCL2* выявлена у 32 (46 %) из 69 обследованных пациентов. Дополнительные генетические aberrации (с/без реаранжировки *BCL2*) выявлены у 31 (45 %) из 69 пациентов. Часто встречающимся дополнительным генетическим событием было наличие дополнительных сигналов от локуса гена *BCL2/18q21* ($n = 15$), что может свидетельствовать о трисомии 18 или амплификации 18q21.

Таблица 2. Сопоставление клинико-лабораторных признаков больных с фолликулярной лимфомой 3-го цитологического типа с различным характером экспрессии MUM1 в опухолевом субстрате лимфатического узла

Параметр	MUM1+, n = 25	MUM1++, n = 30	p
CD10			
+	75 % (18/24)	17 % (5/29)	< 0,0001
-	25 % (6/24)	83 % (24/29)	
Ki-67			
≥ 40 %	62 % (15/24)	90 % (26/29)	0,0180
< 40 %	38 % (9/24)	10 % (3/29)	
Перестройка BCL2+	74 % (14/19)	5 % (1/19)	< 0,0001
Поражение костного мозга			
Есть	58 % (14/24)	32 % (9/28)	0,0580
Нет	42 % (10/24)	68 % (19/28)	
Вариант поражения костного мозга			
Мелкоклеточное	65 % (9/14)	11 % (1/9)	0,0019
Крупноклеточное	14 % (2/14)	89 % (8/9)	
Смешанное	21 % (3/14)	0 % (0/9)	
Характер поражения костного мозга			
Конкордантное	14 % (2/14)	89 % (8/9)	0,0007
Дискордантное	86 % (12/14)	11 % (1/9)	

Алгоритм диагностики ФЛ 3-го типа *de novo* и трансформированной

На основании сочетания морфологических, иммунофенотипических и цитогенетических признаков, согласно алгоритму (рис. 9), мы выделили два варианта ФЛ 3-го типа: возникшая *de novo* или в результате гистологической трансформации ФЛ 1–2-го цитологического типа.

На основании алгоритма из общей группы больных ФЛ 3-го цитологического типа 22 пациента отнесены к ФЛ *de novo*, 21 пациент — к трансформированной ФЛ. Остальные пациенты в дальнейший анализ не включены, т. к. не могли быть отнесены в определенную группу в связи с отсутствием части данных.

Учитывая тот факт, что клиническая манифестация ФЛ не всегда указывает на длительность заболевания, особенно при забрюшинной лимфаденопатии, мы не сочли возможным введение анамнестических данных в параметры дифференциальной диагностики.

Следует отметить, что в ряде случаев, согласно предложенному алгоритму, пациенты с *de novo* ФЛ могут иметь вариабельный иммунофенотип, например CD10+/MUM1++ или CD10-/MUM1+, но при отсутствии реаранжировки BCL2, отсутствии поражения или при крупноклеточном поражении костного мозга будут относиться к ФЛ *de novo*.

При сравнении клинико-лабораторных параметров (табл. 3) большинство пациентов с ФЛ *de novo* имели иммунофенотип CD10-, MUM1++, BCL2- (в части случаев) и отсутствие реаранжировки BCL2. Поражение костного мозга отсутствовало, либо имелся крупноклеточный (конкордантный) характер его вовлечения. Трансформированная ФЛ характеризовалась в большинстве случаев иммунофенотипом

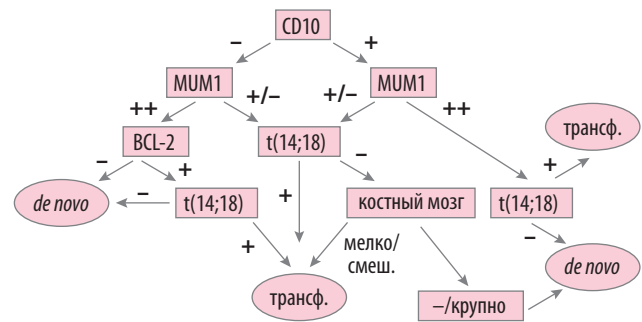


Рис. 9. Алгоритм дифференциальной диагностики фолликулярной лимфомы (ФЛ) 3-го цитологического типа, возникшей *de novo* или в результате гистологической трансформации ФЛ 1–2-го типа

MUM1+/- — гетерогенная экспрессия MUM1 отдельными опухолевыми клетками или отсутствие экспрессии MUM1 в опухолевых клетках при положительном «внутреннем» контроле в Т-клетках, плазмочитах; MUM1++ — интенсивная мономорфная экспрессия MUM1; -/крупно — отсутствие поражения костного мозга или крупноклеточное лимфоидное поражение костного мозга; мелко/смеш. — мелкоклеточное или смешанно-клеточное лимфоидное поражение костного мозга; трансф. — трансформированная ФЛ.

Fig. 9. The algorithm of differential diagnosis of the *de novo* grade 3 follicular lymphoma (FL) and grade 3 FL transformed from grade 1 or 2

MUM1+/- — heterogeneous MUM1 expression or lack of MUM1 expression in some tumor cells with positive «internal» control in T-cells and plasmocytes; MUM1++ — extensive monomorphic expression of MUM1; -/крупно — absence of bone marrow involvement or large cell lymphoid involvement; мелко/смеш. — small cell or mixed cell lymphoid bone marrow involvement; трансф. — transformed FL.

CD10+, MUM1+/-, BCL-2+ и наличием реаранжировки BCL2. Часто отмечалось поражение костного мозга с мелко-/смешанно-клеточным (дискордантным) лимфоидным характером вовлечения. По другим клинико-лабораторным параметрам: возраст, пол, цитологический тип, FLPI, стадия заболевания, наличие больших опухолевых конгломератов, В-симптомов, повышенная активность ЛДГ — группы не различались ($p > 0,05$).

Прогностическое значение вариантов ФЛ 3-го цитологического типа

Анализ выживаемости проведен в однородной по терапии группе больных, получавших химиотерапию по программе R-CHOP-21 (12 пациентов с ФЛ 3-го типа *de novo* и 14 — с трансформированной ФЛ 3-го типа). Выявлено, что риск развития рецидива в группе пациентов с трансформированной ФЛ 3-го типа выше, чем при ФЛ *de novo*. 3-летняя БРВ составила соответственно 87 и 50 % для ФЛ *de novo* и трансформированной, 5-летняя — 87 и 16 % ($p = 0,06$) (рис. 10). Медиана наблюдения 41 мес.

При анализе ОВ статистически значимых различий между группами не получено. 3-летняя ОВ составила 92 % у больных ФЛ *de novo* и 90 % — при трансформированной ФЛ (рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

ФЛ 3-го цитологического типа составляет гетерогенную группу лимфом, имеющих в некоторых

Таблица 3. Сопоставление клинико-лабораторных параметров *de novo* и трансформированной фолликулярной лимфомы 3-го цитологического типа

Параметр	ФЛ <i>de novo</i> , n = 22	ФЛ трансформированная, n = 21	p
Возраст, лет			
Медиана	58	52	0,600
Диапазон	38–76	34–78	
≥ 60	41 % (9/22)	33 % (7/21)	
< 60	59 % (13/22)	67 % (14/21)	
Пол			
Женщины	45 % (10/22)	38 % (8/21)	0,620
Мужчины	55 % (12/22)	62 % (13/21)	
Цитологический тип			
3А	41 % (9/22)	62 % (13/21)	0,110
3В	36 % (8/22)	9 % (2/21)	
3(А+В)	23 % (5/22)	29 % (6/21)	
FLIPI			
Низкий риск	24 % (5/21)	24 % (5/21)	1,000
Промежуточный риск	14 % (3/21)	14 % (3/21)	
Высокий риск	62 % (13/21)	62 % (13/21)	
Стадия			
I–II	32 % (7/22)	14 % (3/21)	0,170
III–IV	68 % (15/22)	86 % (18/21)	
Вовлечение экстракраниальных областей	64 % (14/22)	81 % (17/21)	0,200
«Bulky disease»	64 % (14/22)	62 % (13/21)	0,900
В-симптомы	50 % (9/18)	50 % (10/20)	1,000
ЛДГ, ЕД/л			
Диапазон	384–3583	259–1929	0,190
Медиана	623	528	0,070
> нормы	76 % (16/21)	57 % (12/21)	
> 2 норм	38 % (8/21)	14 % (3/21)	
Гемоглобин, г/л			
Диапазон	30–160	108–158	0,290
Медиана	128	134	0,010
< 120	33 % (7/21)	19 % (4/21)	
< 100	24 % (5/21)	0 % (0/21)	
Тромбоцитопения	14 % (3/22)	5 % (1/21)	0,310
Поражение костного мозга			
Есть	33 % (7/21)	67 % (14/21)	0,030
Нет	67 % (14/21)	33 % (7/21)	
Вариант поражения костного мозга			
Мелкоклеточное	0 % (0/7)	71 % (10/14)	0,0002
Крупноклеточное	100 % (7/7)	7 % (1/14)	
Смешанное	0 % (0/7)	22 (3/14)	
Перестройка BCL2+	0 % (0/21)	90 % (19/21)	< 0,0001
CD10			
+	14 % (3/22)	90 % (19/21)	< 0,0001
–	86 % (19/22)	10 % (2/21)	
BCL-2			
+	77 % (17/22)	95 % (20/21)	0,080
–	23 % (5/22)	5 % (1/21)	
BCL-6			
+	81 % (13/16)	92 % (12/13)	0,390
–	19 % (3/16)	8 % (1/13)	
MUM1			
+	10 % (2/21)	94 % (16/17)	< 0,0001
++	90 % (19/21)	6 % (1/17)	

Параметр	ФЛ <i>de novo</i> , n = 22	ФЛ трансформированная, n = 21	p
Ki-67, %			
≥ 40	90 % (19/21)	60 % (12/20)	0,020
< 40	10 % (2/21)	40 % (8/20)	
≥ 70	33 % (7/21)	20 % (4/20)	0,330
< 70	67 % (14/21)	80 % (16/20)	

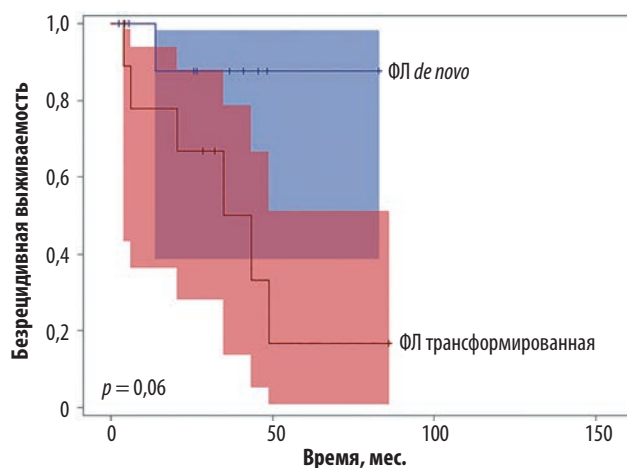


Рис. 10. Безрецидивная выживаемость пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ) *de novo* и трансформированной при проведении химиотерапии по программе R-CHOP-21

Fig. 10. Relapse-free survival in patients with follicular lymphoma (ФЛ) *de novo* and transformed after R-CHOP-21 chemotherapy

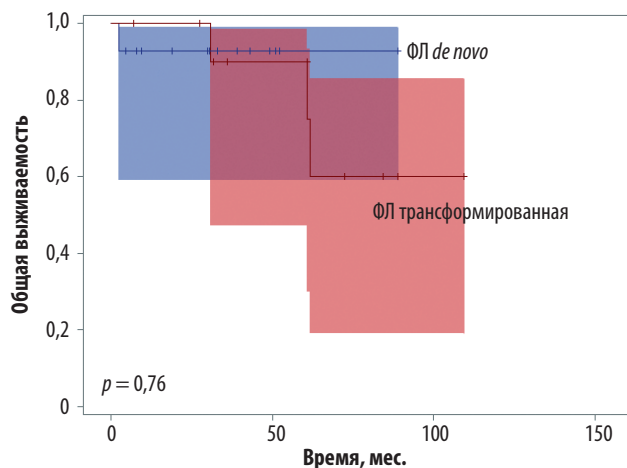


Рис. 11. Общая выживаемость пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ) *de novo* и трансформированной при проведении химиотерапии по схеме R-CHOP-21

Fig. 11. Overall survival in patients with follicular lymphoma (ФЛ) *de novo* and transformed after R-CHOP-21 chemotherapy

случаях признаки, сходные с «классической» ФЛ 1–2-го цитологического типа, в других случаях — с ДВКЛ. Особенности течения предиагностического этапа заболевания (длительность анамнеза), иммунофенотипические и цитогенетические характеристики и клиническое течение не всегда коррелируют с цитологическим типом ФЛ 3-й градации, что связано с субъективностью мнения патологов в отношении размеров лимфоидных клеток и отнесением их к

центробластам или центроцитам (укрупненные центроциты/малые центробласты), а также гетерогенностью участков, относящихся к разным цитологическим типам ФЛ в препаратах одной биопсии.

В настоящей работе проведен ретроспективный и проспективный анализ у пациентов с ФЛ 3-го цитологического типа, наблюдавшихся в период с 2001 по 2016 г. в ГНЦ МЗ РФ.

В большинстве случаев ФЛ 3-й градации была представлена 3А цитологическим типом, в меньшем — 3В типом, что согласуется с данными опубликованных зарубежных исследований [11, 21]. У 20 % пациентов ранее был установлен диагноз ДВКЛ, что может указывать отчасти на гиподиагностику ФЛ 3-го цитологического типа, а также на трудности дифференциальной диагностики ФЛ 3-го типа и ДВКЛ. В то же время еще в 2008 г. А.У. Магомедова при обследовании пациентов с ДВКЛ отмечала, что ДВКЛ с наличием очагового зрелоклеточного поражения костного мозга и t(14;18) отличается по прогнозу от ДВКЛ без указанных признаков и, возможно, есть следствие трансформации зрелоклеточной лимфомы [22]. В части таких случаев в рецидиве заболевания нами был установлен диагноз ФЛ 3-го цитологического типа, а пересмотр исходных гистологических препаратов подтверждал верифицированный измененный диагноз.

В гистологическом препарате одной биопсии при ФЛ 3-го цитологического типа часто сосуществуют участки с клеточным составом разных цитологических типов (3А и 3В, 3А и 1–2), что в последнем случае указывает на гистологическую трансформацию ФЛ 3-го типа. Опубликованные К. Koch с соавт. [14] данные в отношении гистологической трансформации ФЛ 3-го типа содержат результаты, подобные полученным в нашем исследовании.

В настоящем исследовании обобщены данные относительно морфогистохимических, иммунофенотипических и цитогенетических особенностей ФЛ 3-го цитологического типа и выделено два варианта ФЛ 3-го цитологического типа: возникшая *de novo* или в результате трансформации ФЛ 1–2-го цитологического типа.

Выделенная нами группа трансформированной ФЛ 3-го типа в большинстве случаев имеет признаки, сходные с «классической» ФЛ 1–2-го типа: экспрессия опухолевыми клетками CD10, наличие реаранжировки *BCL2*, дискордантное поражение костного мозга. В отличие от «классической» ФЛ 1–2-го типа в наших наблюдениях трансформированная ФЛ 3-го типа характеризуется наличием разрозненно расположенных MUM1-позитивных опухолевых клеток с гетерогенным характером экспрессии. При ФЛ *de novo* в большинстве случаев не обнаруживается экспрессия опухолевыми клетками CD10, реаранжировка *BCL2* не определяется, поражение костного мозга в большинстве случаев отсутствует, а в случае его поражения характеризуется крупноклеточным (конкордантным) вовлечением, что делает данную группу биологически похожей на ДВКЛ, а может быть, и является вариантом ДВКЛ типа non-GCB с частично фолликулярным ростом.

При анализе однородной по терапии группы пациентов (получавших лечение по программе R-CHOP-21) выявлено, что больные с *de novo* ФЛ 3-го типа имели лучшие показатели 5-летней БРВ в отличие от паци-

ентов с трансформированным вариантом. Вместе с тем ОВ в данных группах пациентов не различалась, что, вероятно, связано с сохраняющейся химиочувствительностью опухоли при рецидиве заболевания при трансформированном варианте. Полученные результаты свидетельствуют о диагностической обоснованности выделения двух вариантов ФЛ 3-го типа. Сходные тенденции в отношении различного прогноза заболевания при ФЛ *de novo* и трансформированной были продемонстрированы в исследовании К. Koch и соавт. [14], в котором ФЛ 3А цитологического типа подразделяется на «чистую» (охарактеризованную авторами как «pure»), т. е. без участков, относящихся к 1–2-му типу, и ФЛ 3А с участками 1–2-го типа. При этом наличие участков 1–2-го типа при 3А типе у больных с высоким индексом FLIPI и имеющих в индукции ритуксимаб-содержащую терапию было связано с короткой выживаемостью без прогрессирования по сравнению с ФЛ 3А без участков 1–2-го типа ($p = 0,053$). Вместе с тем ограничение выборки только пациентами, получившими в индукции терапию по программе R-CHOP, нивелировало данные различия. Кривая выживаемости при ФЛ 3А с участками 1–2-го типа практически совпадает с ФЛ 3А без таких участков, т. е. пациенты с ФЛ 3А типа вне зависимости от наличия участков 1–2-го типа имели лучшие исходы заболевания, чем когорта пациентов с 1–2-м типом ФЛ [14]. Авторы указанной работы продемонстрировали сходные тенденции у пациентов с ФЛ 3А цитологического типа в зависимости от наличия или отсутствия t(14;18).

Клинические исследования последних лет, посвященные лечению ФЛ, объединяют пациентов с ФЛ 1–2-го типа и 3А типа, исключая 3В, но включая последний в исследования по ДВКЛ. В то время как для ДВКЛ единственный шанс на излечение — это адекватно проведенная химиотерапия первой линии, ФЛ остается потенциально неизлечимым заболеванием и требует от клинициста при выборе терапии оценки возможной токсичности и соматического статуса пациента для лечения будущего рецидива. Соответствующие рекомендации при планировании лечения можно использовать в отношении ФЛ 3-го цитологического типа *de novo* и трансформированной. Для *de novo* ФЛ 3-го цитологического типа должна быть учтена высокая вероятность полного излечения заболевания с достижением стойкой ремиссии. В случаях трансформированной ФЛ терапию следует ориентировать на увеличение БРВ с учетом оценки возможной токсичности терапии, а также состояния костномозговых резервов для будущего лечения рецидива.

В дальнейшем мы планируем расширение выборки проспективной группы больных для подтверждения правильности выводов в отношении прогностического значения вариантов ФЛ 3-го типа. Выделение вариантов ФЛ 3-го типа (*de novo*, трансформированной, а также ФЛ педиатрического типа у молодых взрослых), предполагающих различный патогенез развития заболевания, представляется перспективным в плане улучшения понимания основ гетерогенности заболевания, изучения молекулярной составляющей различий в механизмах развития ФЛ 3-го типа и разработки оптимальных подходов к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе ФЛ 3-го цитологического типа выделено два варианта заболевания, которые имеют различные морфологические, иммуногистохимические и цитогенетические признаки, обладают различной чувствительностью к иммунохимиотерапии: 1) вариант, развившийся *de novo*; 2) вариант, развившийся в результате трансформации ФЛ 1–2-го типа. ФЛ 3-го цитологического типа, развившаяся *de novo*, характеризуется следующими особенностями иммунофенотипа: CD10–, MUM1+, в части случаев — BCL-2– и отсутствие реаранжировки *BCL2*; ФЛ 3-го типа трансформированная: CD10+, MUM1+, BCL-2+ и наличие реаранжировки *BCL2* ($p < 0,05$). Для трансформированной ФЛ 3-го типа характерно мелко-клеточное лимфоидное поражение костного мозга, для ФЛ *de novo* — крупноклеточное поражение костного мозга ($p = 0,06$). 5-летняя БРВ больных ФЛ 3-го типа *de novo* при терапии R-СНОР-21 превышает таковую при трансформированной ФЛ 3-го типа и составляет 87 vs 16 % соответственно ($p = 0,06$).

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

НИР по государственному заданию «Изучение молекулярных, цитогенетических, морфологических основ заболеваний системы крови с целью выявления молекулярно-биологических маркеров, улучшения диагностики, адекватного подбора дифференцированной терапии и мониторинга заболевания».

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Л.В. Пластинина, А.М. Ковригина, С.К. Кравченко.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Л.В. Пластинина.

Подготовка рукописи: Л.В. Пластинина, А.М. Ковригина, С.К. Кравченко.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Project Ann Oncol.* 1998;9(7):717–20.

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.

3. Ковригина А.М., Пластинина Л.В., Кравченко С.К. и др. Диагностика фолликулярной лимфомы педиатрического типа у молодых взрослых (собственные данные). *Клиническая онкогематология* 2017;10(1):52–60. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-52-60.

[Kovrigina AM, Plastinina LV, Kravchenko SK, et al. Diagnosis of Pediatric-Type Follicular Lymphoma in Young Adults (Own Data). *Clinical Oncohematology.* 2017;10(1):52–60. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-52-60. (In Russ)]

4. Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, et al. Follicular lymphomas in children and young adults: A comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(3):333–43. doi: 10.1097/pas.0b013e31826b9b57.

5. Horn H, Schmelzer C, Leich E, et al. Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica.* 2011;96(9):1327–34. doi: 10.3324/haematol.2011.042531.

6. Maeshima AM, Taniguchi H, Nomoto J, et al. Prognostic implications of histologic grade and intensity of Bcl-2 expression in follicular lymphomas undergoing rituximab-containing therapy. *Hum Pathol.* 2013;44(11):2529–35. doi: 10.1016/j.humpath.2013.06.013.

7. Karube K, Guo Y, Suzumiya J, et al. CD10(–)MUM1(+) follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features. *Blood.* 2007;109(7):3076–9. doi: 10.1182/blood-2006-09-045989.

8. Salaverria I, Siebert R. Follicular lymphoma grade 3B. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011;24(2):111–9. doi: 10.1016/j.beha.2011.02.002.

9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2016.

[Poddubnaya IV, Savchenko VG, eds. Russian Clinical Recommendations on Diagnosis and Treatment of Lymphoproliferative Diseases. Moscow; 2016. (In Russ)]

10. Wahlin B, Sundstrom C, Sander B, et al. Higher World Health Organization grades of follicular lymphoma correlate with better outcome in two Nordic Lymphoma Group trials of rituximab without chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(2):288–95. doi: 10.3109/10428194.2013.802778.

11. Shustik J, Quinn M, Connors J. M, et al. Follicular non-Hodgkin lymphoma grades 3A and 3B have a similar outcome and appear incurable with anthracycline-based therapy. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1164–9. doi: 10.1093/annonc/mdq574.

12. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol.* 2012;156(2):225–33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08942.x.

13. Ganti AK, Weisenburger DD, Smith LM, et al. Patients with grade 3 follicular lymphoma have prolonged relapse-free survival following anthracycline-based chemotherapy: The Nebraska Lymphoma Study Group Experience. *Ann Oncol.* 2006;17(6):920–7. doi: 10.1093/annonc/mdl039.

14. Koch K, Hoster E, Ziepert M, et al. Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A – a joint analysis of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL. *Ann Oncol.* 2016;27(7):1323–9. doi: 10.1093/annonc/mdw185.

15. Chau I, Jones R, Cunningham D, et al. Outcome of follicular lymphoma grade 3: is anthracycline necessary as front-line therapy? *Br J Cancer.* 2003;89(1):36–42. doi: 10.1038/sj.bjc.6601006.

16. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3272–8. doi: 10.1200/jco.2012.48.3990.

17. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5165–9. doi: 10.1200/jco.2008.16.0283.

18. Bastion Y, Sebban C, Berger F, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1587–94. doi: 10.1200/jco.1997.15.4.1587.

19. Muller-Hermelink HK, Zettl A, Pfeifer W, et al. Pathology of lymphoma progression. *Histopathology.* 2001;38(4):285–306.

20. Oviatt DL, Cousar JB, Collins RD, et al. Malignant Lymphomas of Follicular Center Cell Origin in Humans. V. Incidence, Clinical Features, and prognostic Implications of Transformation of Small Cleaved Cell Nodular Lymphoma. *Cancer.* 1984;53(5):1109–14. doi: 10.1002/1097-0142(19840301)53:5<1109::aid-cnrc2820530516>3.0.co;2-o.

21. Hsi ED, Mirza I, Lozanski G, et al. A clinicopathologic evaluation of follicular lymphoma grade 3A versus grade 3B reveals no survival differences. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(8):863–8.

22. Магомедова А.У. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома лимфоидных органов: клинические формы, лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. С. 183–5.

[Magomedova AU. Diffuznaya V-kрупnokletochnaya limfosarkoma limfoidnykh organov: klinicheskie formy, lechenie. (Diffusive large B-cell lymphosarcoma of lymphoid organs: clinical forms, treatment.) [dissertation] Moscow; 2008. pp. 183–5. (In Russ)]