

РОЛЬ КОСТНОГО МОЗГА В ПРОГНОЗЕ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

Н.Н. Тупицын, Н.А. Фалалеева, А.В. Моженкова, А.И. Павловская

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Наталья Александровна Фалалеева falaleeva-n@mail.ru

Введение. Костный мозг (КМ) является одним из самых частых участков метастатического поражения при фолликулярной лимфоме (ФЛ), которое диагностируется в 40–70 % случаев. Доказана независимая от прочих признаков неблагоприятная роль поражения КМ в прогнозе ФЛ (прогностические индексы FLIPI-2).

Цель исследования — оценка прогностической роли поражения КМ и взаимосвязи этого показателя с особенностями эритропоэза у больных ФЛ.

Материалы и методы. Проведена гистологическая оценка поражения КМ у 269 больных ФЛ. Оценка показателей гемопоэза, в частности эритроидного ростка КМ, проведена на основании показателей миелограммы.

Результаты. Поражение КМ, по данным гистологического исследования трепанобиоптатов, установлено в 37,9 % случаев ФЛ (102 из 269 больных). При исследовании показателей общей выживаемости у 196 больных на протяжении всего периода наблюдения и лечения (максимально 215 мес, медиана 48 мес) не установлено взаимосвязи поражения КМ с прогнозом, $p = 0,18$. Вместе с тем установлено, что прогностическое значение поражения КМ реализуется при длительном наблюдении за больными. Поражение КМ явилось фактором неблагоприятного прогноза на сроках наблюдения от 48 до 215 мес, $p = 0,04$. Прогностическое значение имел не только сам факт поражения КМ, но и характер роста опухолевых клеток: при межфолликулярном типе очагового поражения показатели выживаемости существенно ухудшились ($p = 0,02$) по сравнению со случаями паратрабекулярного или смешанного (пара- и межтрабекулярного) типа поражения. По данным гистологического исследования, установлена обратная взаимосвязь поражения КМ с особенностями эритропоэза. Так, при наличии поражения увеличение количества оксифильных нормобластов отмечено в 67 % случаев, а при отсутствии — в 78 % ($p = 0,043$). Увеличение количества оксифильных нормобластов в КМ больных ФЛ не влияло на показатели общей выживаемости больных ($p = 0,89$).

Выводы. Поражение КМ неблагоприятно влияет на показатели выживаемости больных ФЛ только в поздние сроки наблюдения (более 48 мес). Помимо самого факта поражения неблагоприятную прогностическую роль играет очаговый межтрабекулярный характер роста опухолевых клеток. Отмечена обратная взаимосвязь поражения КМ и увеличения количества оксифильных нормобластов в КМ.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, костный мозг, прогноз

DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-3-99-102

BONE MARROW IN FOLLICULAR LYMPHOMA PROGNOSIS

N.N. Tupitsyn, N.A. Falaleeva, A.V. Mozhenkova, A.I. Pavlovskaya

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashyrskoe, Moscow, 115478, Russia

Background. Bone marrow is the most frequent metastatic site in follicular lymphoma, 40–70 % cases. It's unfavourable prognostic role is stated in the index FLIPI-2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index-2).

Objective. To study both prognostic role of bone marrow involvement and it's relation to erythropoiesis peculiarities in follicular lymphoma was the purpose of this research.

Materials and methods. Histological study was performed in 269 follicular lymphoma patients. Erythropoiesis peculiarities were studied in that patients according to standard myelogram analysis.

Results. Bone marrow involvement was noted according to trephine biopsy section staining in 37,9 % of follicular lymphoma case (102 from 269). Bone marrow involvement did not influenced the prognosis (overall survival) in all period of observation ($p = 0,18$). Long-term survival (more than 48 months) was negatively influenced by bone marrow involvement ($p = 0,04$). Intertrabecular pattern of follicular lymphoma growth in bone marrow was negative prognostic factor ($p = 0,02$). We noted negative correlation between bone marrow involvement and the elevation of orthochromic normoblasts in bone marrow of patients with follicular lymphoma. In cause of bone marrow such elevation was noted in 67 %, and in the absense of involvement — in 78 % ($p = 0,043$). Elevation of orthochromic normoblasts did not influenced the overall survival of follicular lymphoma patients ($p = 0,89$).

Conclusion. Bone marrow involvement in follicular lymphoma plays prognostically unfavourable role in long-time observation periods (later than 48 months). The most unfavourable are the intertrabecular patchy lesions. Involvement of bone marrow is in opposite relations to elevation of orthochromic normoblast, but the latter sign is of no prognostic significance.

Key words: follicular lymphoma, bone marrow, prognosis

Введение

Костный мозг (КМ) играет важную патогенетическую роль при фолликулярной лимфоме (ФЛ). Родоначальные лимфомные клетки приобретают транслокацию t(14;18) именно на уровне костномозговых В-линейных предшественников [1]. КМ является одним из самых частых участков метастатического поражения при ФЛ, которое диагностируют в 40–70 % случаев [2]. Доказана независимая от прочих признаков неблагоприятная роль поражения КМ в прогнозе ФЛ [3]. Вместе с тем полного понимания роли КМ в прогнозе и патогенезе ФЛ нет. Это служит препятствием для разработки методов контроля уровня поражения КМ при ФЛ в процессе терапии и для установления необходимости эрадикации опухолевых клеток ФЛ в КМ. Одно из предположений состоит в том, что в КМ может присутствовать небольшое количество родоначальных клеток ФЛ, находящихся в основном в неделящемся состоянии. Эти клетки могут быть злокачественными или являться предшественниками злокачественных клеток. Костномозговые клетки ФЛ могут быть относительно резистентными к химиотерапии, что объясняет частые, иногда очень поздние рецидивы заболевания [4].

Цель исследования — оценка прогностического значения поражения КМ при ФЛ в условиях современного лечения данного заболевания и анализ взаимосвязи наличия метастазов ФЛ в КМ и особенностей гемопоэза у больных.

Материалы и методы

Работа выполнена в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где все больные проходили обследование и лечение в отделении химиотерапии гемобластозов.

Проведена гистологическая оценка поражения КМ у 269 больных ФЛ. Возраст больных колебался от 26 до 85 лет (средний возраст 56,2 года), преобладали женщины — 179, мужчин 90. Диагноз ФЛ во всех случаях был верифицирован методом иммуногистохимического исследования биопсийного материала первичной опухоли. Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика ФЛ проведена в отделе патологической анатомии опухолей человека по результатам гистологического исследования опухолевой ткани с обязательным исследованием экспрессии CD20 в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. [5].

Исследование гемопоэза проводили в морфологической группе лаборатории иммунологии гемопоэза под руководством проф. М.А. Френкель. Осуществляли забор аспирата КМ в объеме 0,3–0,5 мл из верхней задней ости подвздошной кости (*spina iliaca posterior superior*) по общепринятой методике.

Клеточность КМ (количество миелокариоцитов) определяли на гематологическом анализаторе Micros 60. Микроскопическое исследование КМ (миелограмма) в каждом случае выполняли 2 эксперта-гематолога.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы SPSS Statistics for Windows.

Результаты и обсуждение

Исследование прогностической роли поражения КМ проведено у 196 больных ФЛ. Вовлечение КМ по данным гистологического исследования трепано-биоптатов установлено у 78 (39,8 %) пациентов.

При оценке общей выживаемости нами не установлено прогностического значения поражения КМ ($p = 0,18$) (рис. 1).

При детальном анализе кривых выживаемости видно, что они расходятся после 4 лет наблюдения и лечения, а в первые 4 года с момента постановки диагноза выживаемость больных с поражением КМ и без такового практически идентична.

Действительно, при анализе общей выживаемости больных в период 48–215 мес с момента установления диагноза ФЛ различие между группами достоверно. Общая выживаемость при длительном наблюдении проанализирована у 102 больных (40 с поражением КМ и 62 без такового). В эти сроки наблюдения поражение КМ является фактором неблагоприятного прогноза ($p = 0,04$, *log-rank*-текст) (рис. 2).

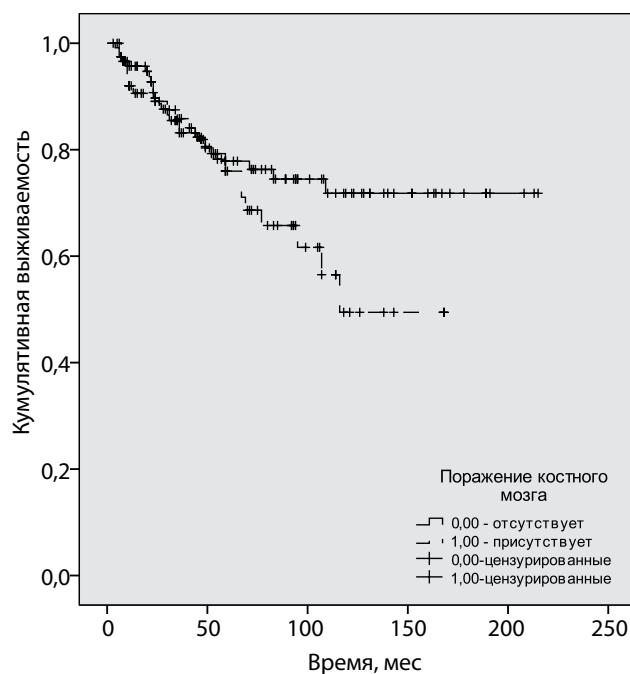


Рис. 1. Выживаемость больных фолликулярной лимфомой в зависимости от поражения костного мозга

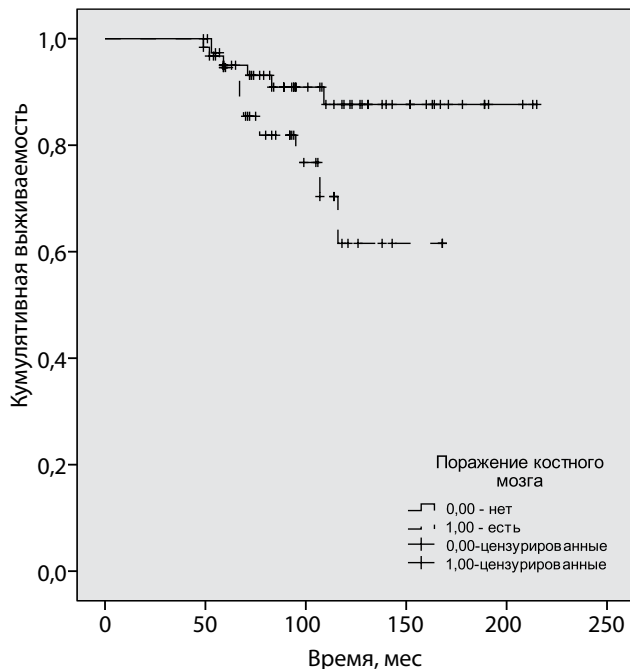


Рис. 2. Выживаемость больных фолликулярной лимфомой в зависимости от поражения костного мозга в сроки наблюдения 48–215 мес.

Таким образом, прогностическое значение поражения КМ реализуется в сроки наблюдения более 48 мес. Подобный сценарий возможен в случае наличия минимальной остаточной болезни в КМ, при которой остающиеся в КМ клетки ФЛ являются резистентными к проводимой терапии и достигают критической массы, приводящей к смерти пациентов в сроки более 4 лет от момента постановки диагноза. Данное предположение может служить серьезным аргументом в пользу необходимости разработки методов длительного контроля минимальной остаточной болезни в КМ на протяжении терапии ФЛ.

Мы оценили характер роста опухолевых клеток ФЛ в КМ. При оценке у 88 больных наиболее часто обнаруживали следующие типы поражения: очаговый паратрабекулярный рост — у 33 (37,5 %) больных, очаговый межтрабекулярный — у 12 (13,6 %), смешанный меж- и паратрабекулярный — у 27 (30,7 %). Прочие типы поражения были единичными.

Прогностическое значение типа поражения оценено у 55 больных (22 — паратрабекулярный тип роста, 1 — межтрабекулярный, 22 — смешанный). Интересно отметить, что тип поражения имел прогностическое значение. Случаи с паратрабекулярным и смешанным меж- и паратрабекулярным типами поражения характеризовались сравнительно лучшей выживаемостью, в то время как больные с межтрабекулярным типом поражения имели достоверно менее благоприятный прогноз (рис. 3). Различия были достоверными по всем 3 использованным статистическим тестам ($p = 0,02–0,04$).

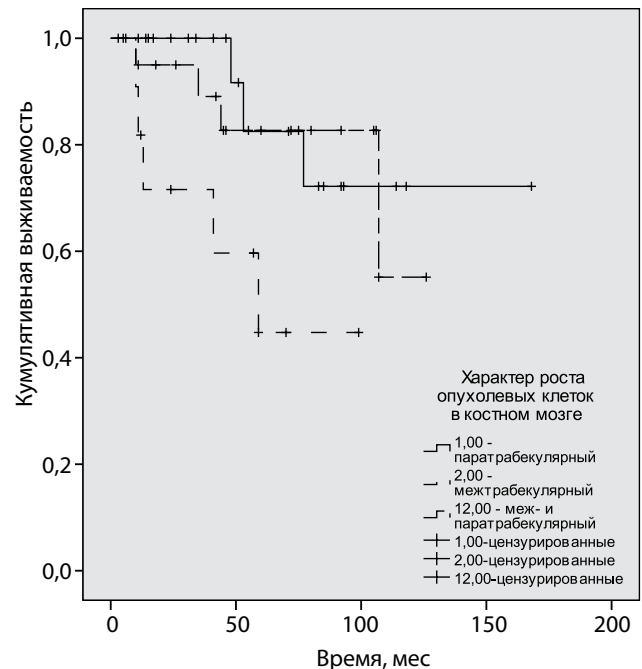


Рис. 3. Выживаемость больных фолликулярной лимфомой с поражением костного мозга в зависимости от характера роста опухолевых клеток

Таким образом, при оценке поражения КМ при ФЛ наиболее частым является свойственный данному иммуноморфологическому варианту паратрабекулярный тип роста: в чистом виде или в сочетании с межтрабекулярным он отмечен у 68,2 % больных, имеющих поражение КМ. Наличие данного типа поражения характеризует группу больных с более благоприятным прогнозом. Вместе с тем не следует забывать, что у части больных (по нашим данным — 13,6 %) имеет место межтрабекулярный тип поражения. Именно при таком поражении отмечен неблагоприятный прогноз заболевания.

Мы оценили связь наличия поражения КМ при ФЛ с особенностями гемопоэза у больных. Наиболее характерным нарушением гемопоэза, отмеченным у 194 (73,8 %) из 263 больных ФЛ, являлось ускорение дифференцировки эритрокариоцитов с возрастанием количества их оксифильных форм. Оценка взаимосвязи особенностей эритроидной дифференцировки с поражением КМ по данным гистологического исследования показала наличие достоверной обратной взаимосвязи между этими признаками. В случаях отсутствия поражения КМ частота повышения количества оксифильных нормобластов составила 78,5 %, а при наличии поражения — лишь 67 % ($p = 0,043$). Сравнение показателей общей выживаемости больных с нормальным количеством оксифильных нормобластов ($n = 52$) и больных с повышенным содержанием этих клеток ($n = 139$) не выявило прогностической роли данного признака ($p = 0,89$).

Заключение

Поражение КМ у больных ФЛ является неблагоприятным фактором в долгосрочном прогнозе заболевания (более 48 мес). Наиболее неблагоприятным является межтрабекулярный тип опухолевого роста, который отмечен у 13, 6 % больных. Поскольку прогностическое значение поражения КМ реализуется

в поздние сроки наблюдения, целесообразна разработка методов мониторинга минимальной остаточной болезни при ФЛ. Специфическое вовлечение КМ при ФЛ находится в обратной взаимосвязи с возрастанием количества оксифильных нормобластов, однако этот признак не имеет прогностического значения.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Tsujimoto Y., Gorham J., Cossman J. et al. The t (14;18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms result from mistakes in VDJ joining. *Science* 1985;229 (4720):1390–93. PMID: 3929382.
2. Berget E., Helgeland L., Liseth K. et al. Prognostic value of bone marrow involvement by clonal immunoglobulin gene rearrangements in follicular lymphoma. *J Clin Pathol* 2014;67(12):1072–77. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202382. PMID: 25233852.
3. Federico M., Bellei M., Marcheselli L. et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncology* 2009;27(27):4555–62. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3991. PMID: 19652063.
4. Kluin P.M. Origin and migration of follicular lymphoma cells. *Haematologica* 2013;98(9):1331–32. DOI: 10.3324/haematol.2013.091546. PMID: 24006404.
5. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (eds.) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Press 2008:439.