



НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
Гематологии

КЛИНИЧЕСКАЯ, ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ, ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ

КОВРИГИНА А.М.

ФГБУ НМИЦ Гематологии МЗ РФ
Патологоанатомическое отделение

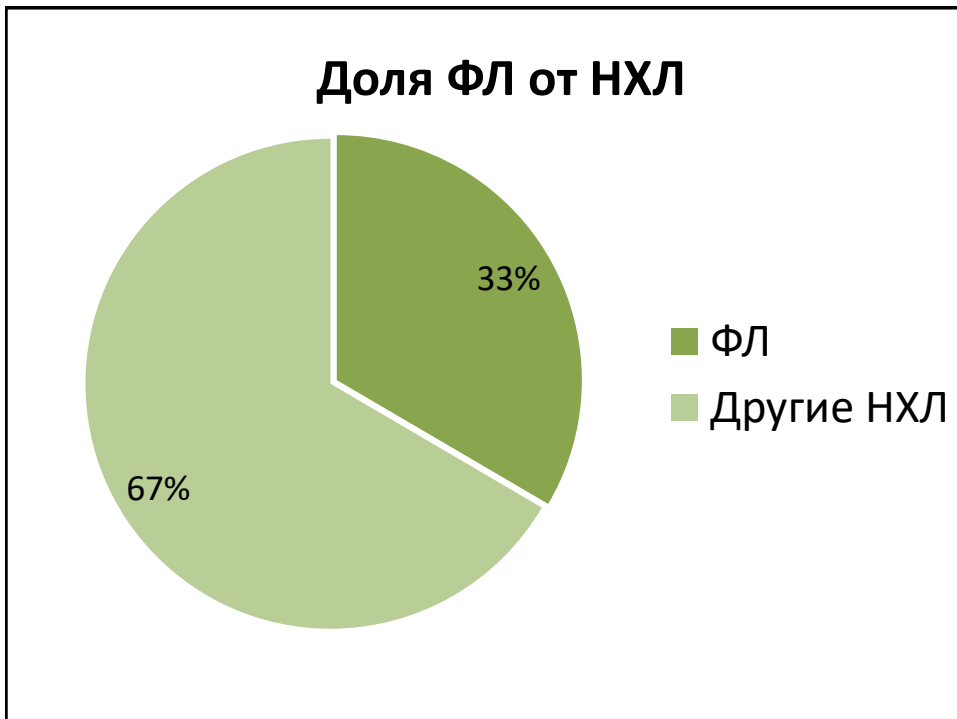
20 апреля 2018

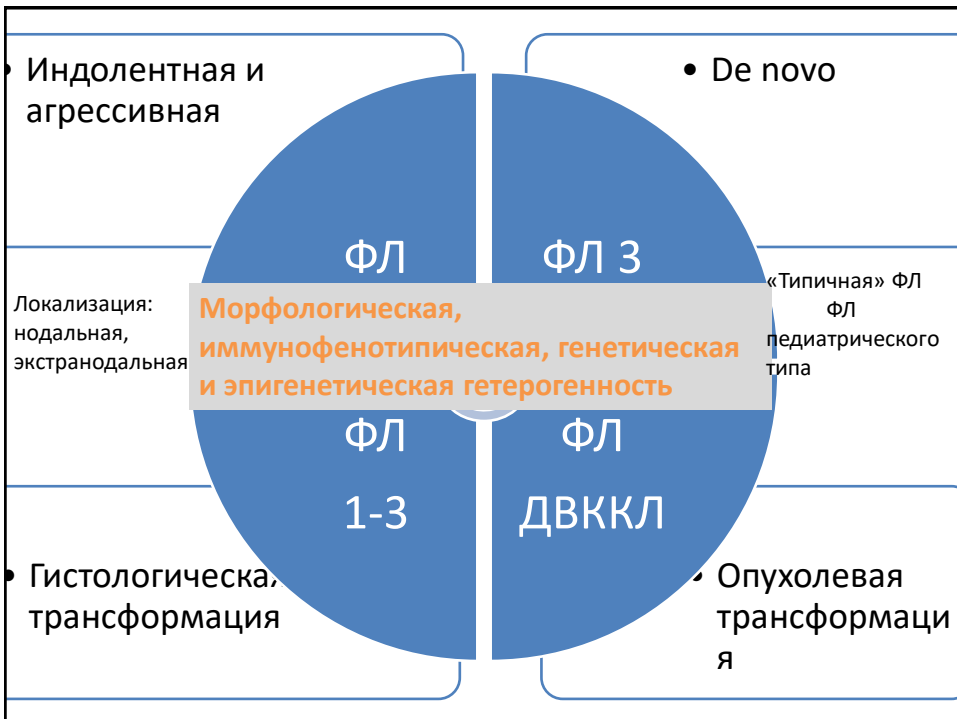
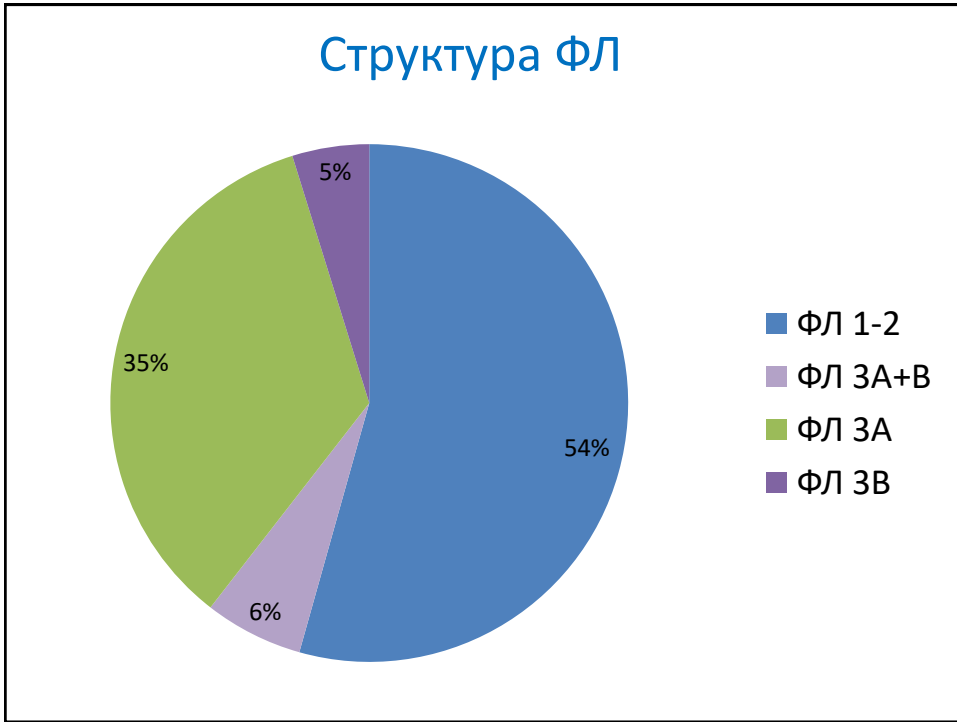
Казань

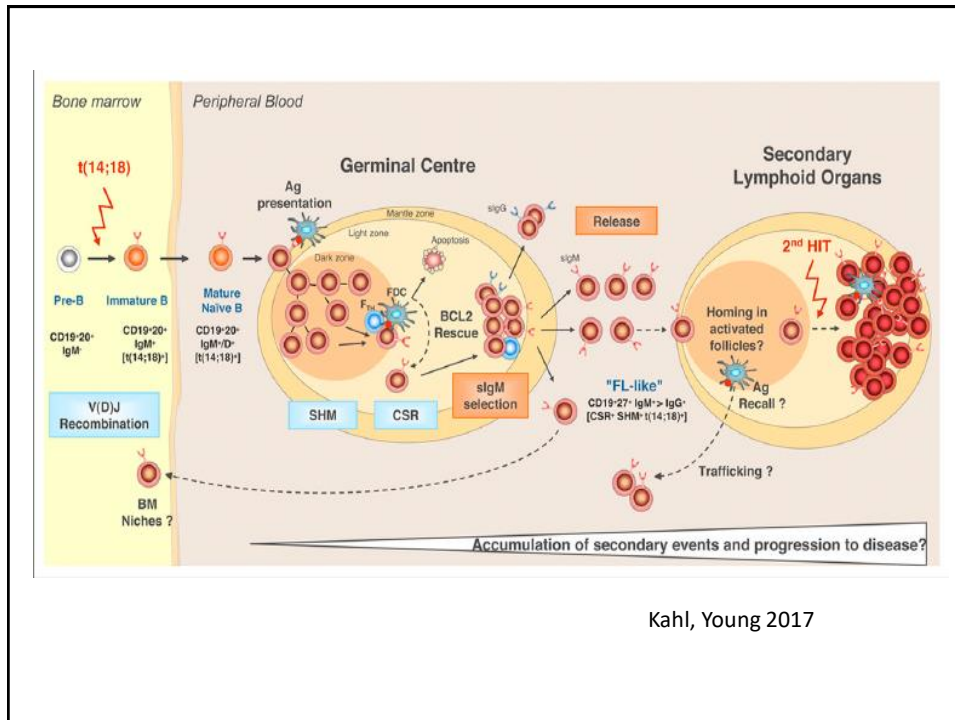
ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА



Частота встречаемости ФЛ, с учетом фолликулярной лимфомы 3 цитологического типа (3А, 3В, бластоидный вариант) и ФЛ с диффузным ростом, в России не изучена





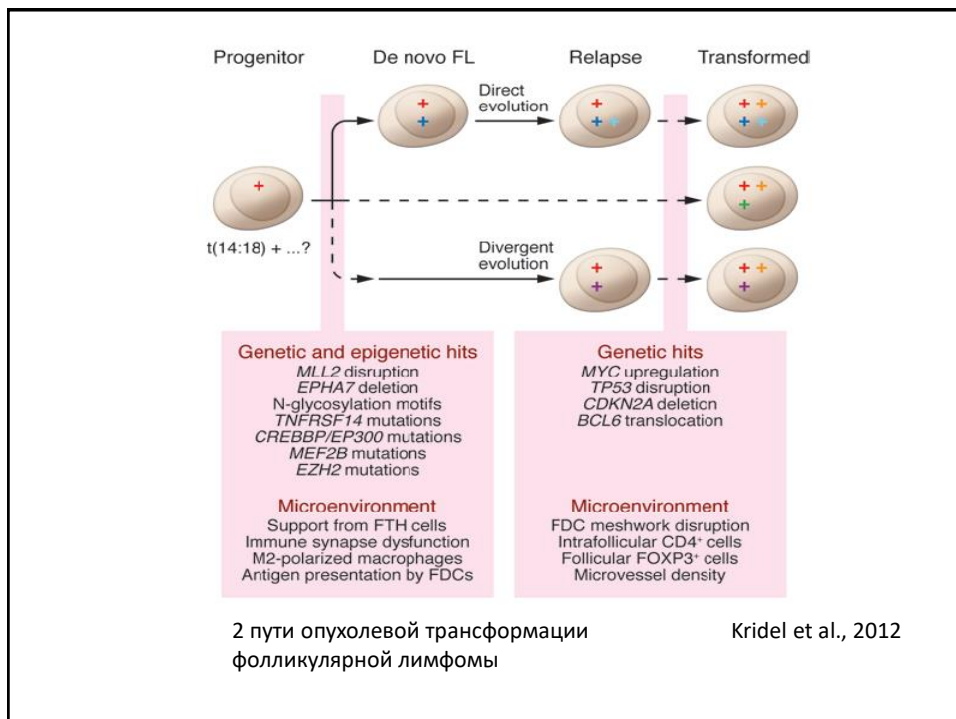


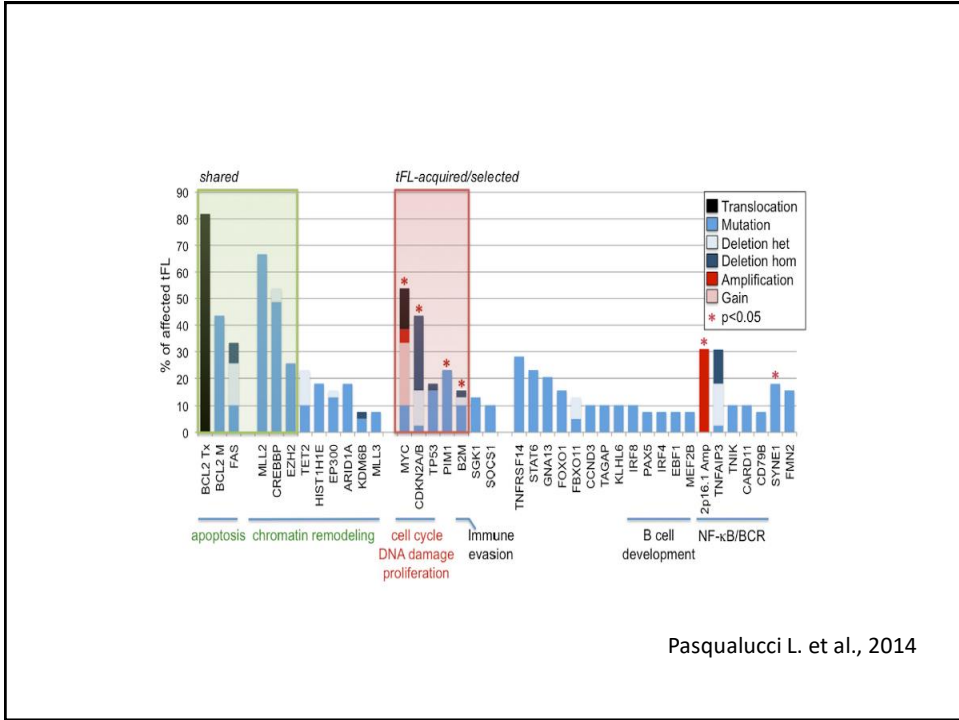
Диагностика ФЛ:

- Стандартизация диагностических подходов:
 - Морфология**
 - Имунофенотип**
- **Генетические аномалии:** реаранжировка генов *BCL-2* (базовая генетическая аномалия), *IRF4*, *BCL-6*, *del1p36*, *del6q*, *mut NOTCH1/2* (6%)
 - *Драйверные мутации* *EZH2*, *CREBBP*
 - *Активирующие мутации* *TNSFRSF14*, *KMT2D* (*MLL2*)

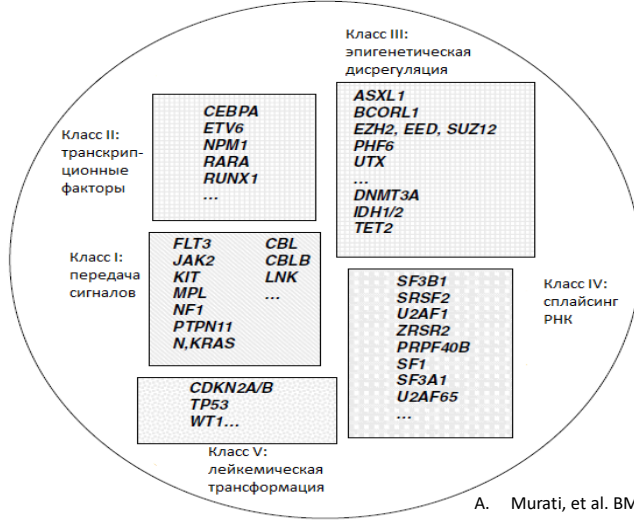
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА:

- CD20, CD3, CD5, CD23, BCL-2, MUM1, Cyclin D1, Ki-67
- CD10, BCL-6, HGAL, (маркеры герминальной дифференцировки)



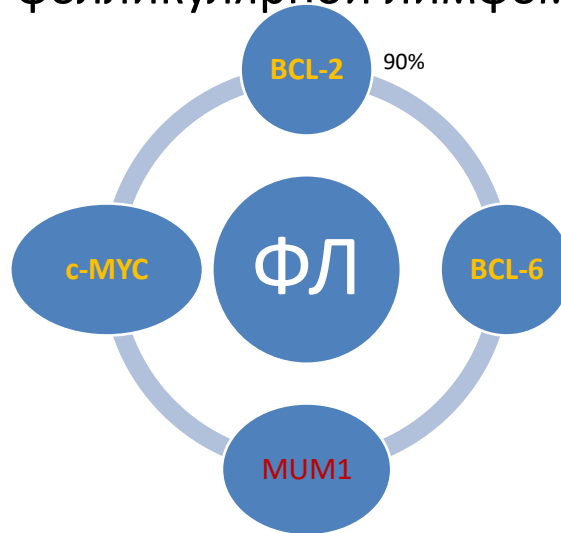


Гены, участвующие в патогенезе опухолей лимфоидной и миелоидной природы



A. Murati, et al. BMC Cancer 2012, 12:304

Основные гены, участвующие в молекулярном патогенезе фолликулярной лимфомы

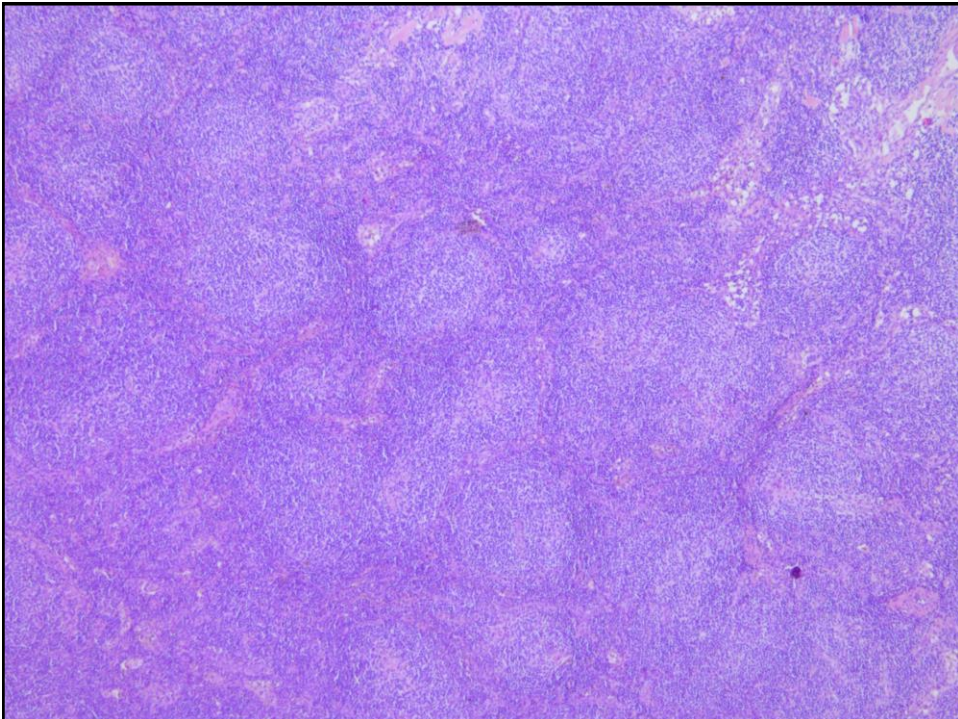
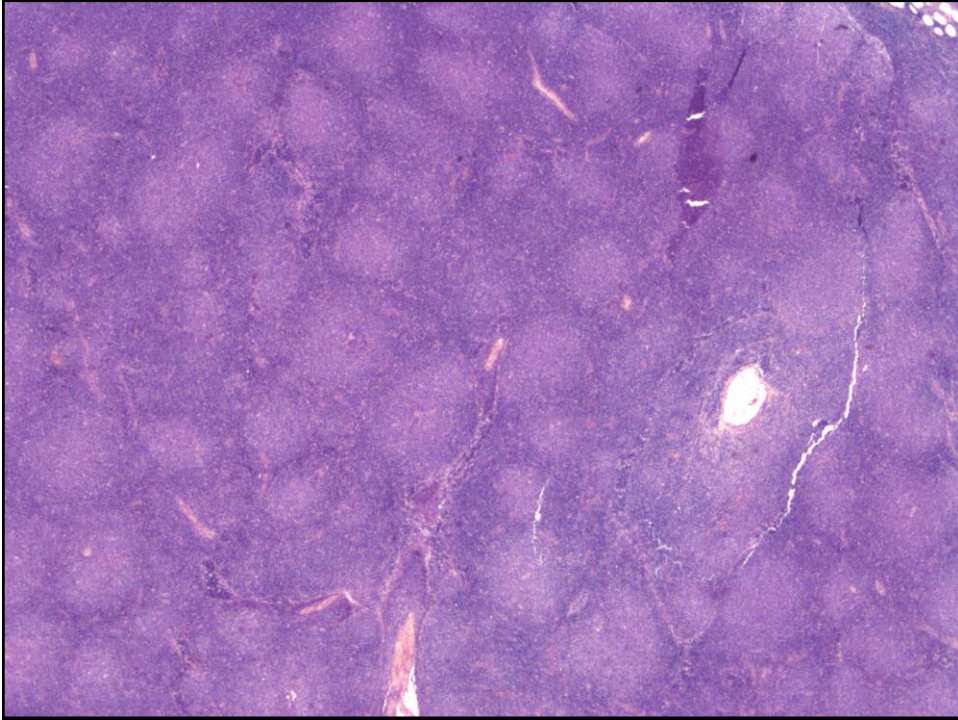


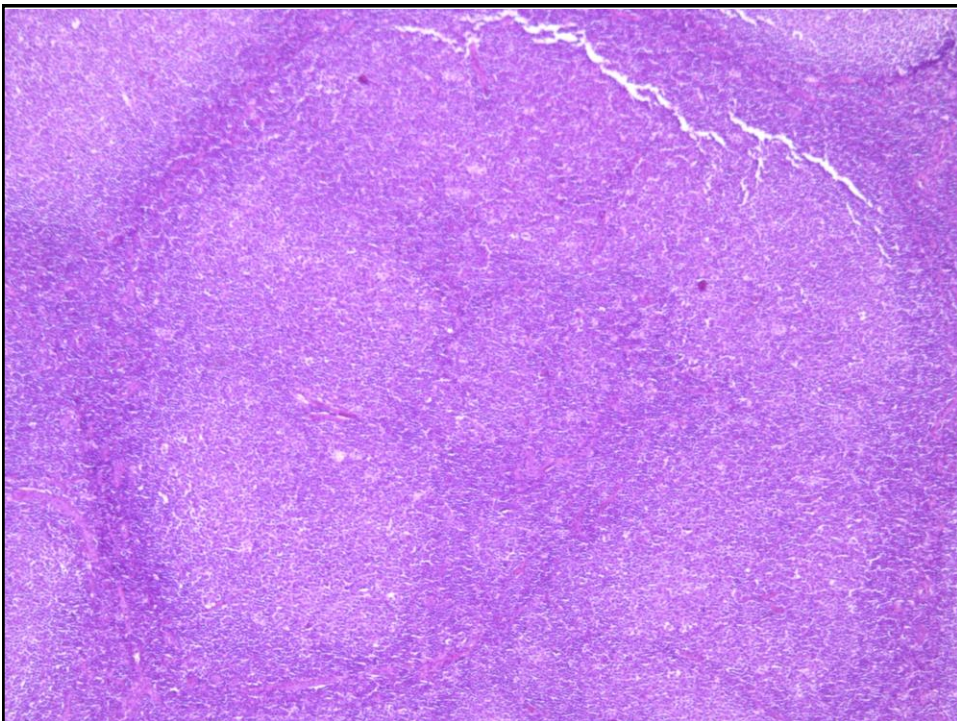
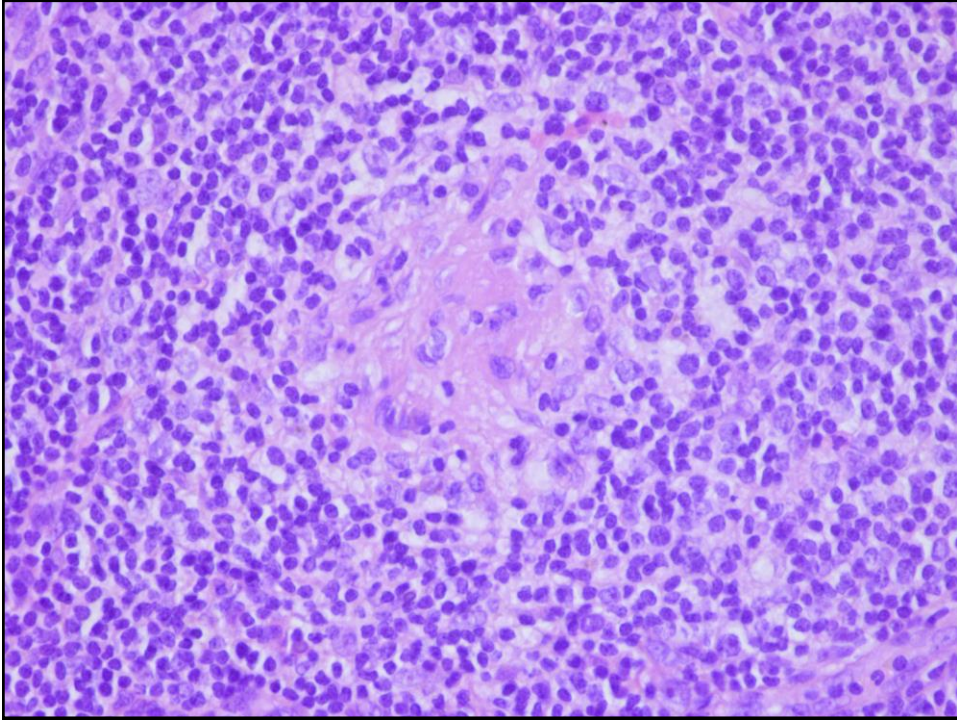
Фолликулярная лимфома: типы роста

- нодулярный
- нодулярно-диффузный
- преимущественно диффузный/диффузный

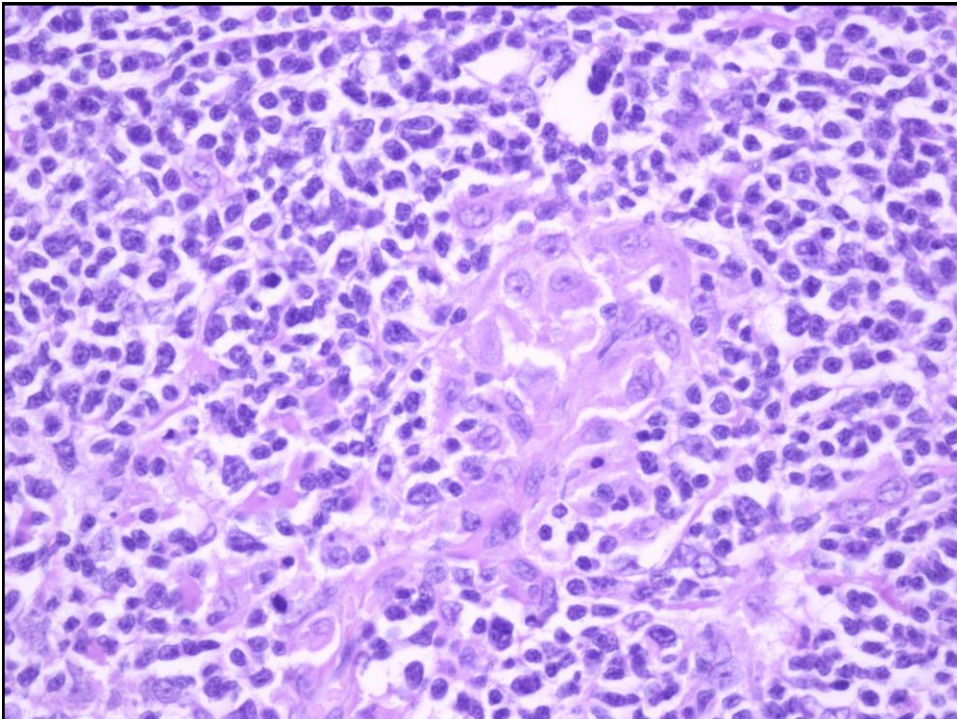
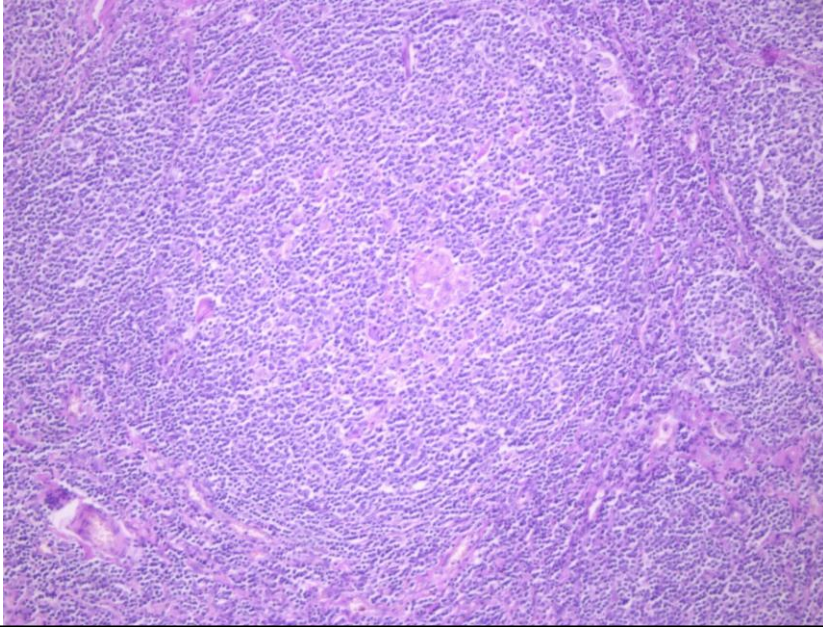
ГИСТОАРХИТЕКТОНИКА:

- плотно упакованные фолликулоподобные структуры
- инвертированный
- с маргинально-клеточной дифференцировкой
- с сохранной зоной мантии
- с участками «цветущей гиперплазии»
- с регрессивно трансформированными фолликулами
- «разобщенный» (рыхло расположенные фолликулоподобные структуры разного размера)
- конфлюэнтный
- крупные фолликулоподобные структуры, имитирующие фолликулярную гиперплазию

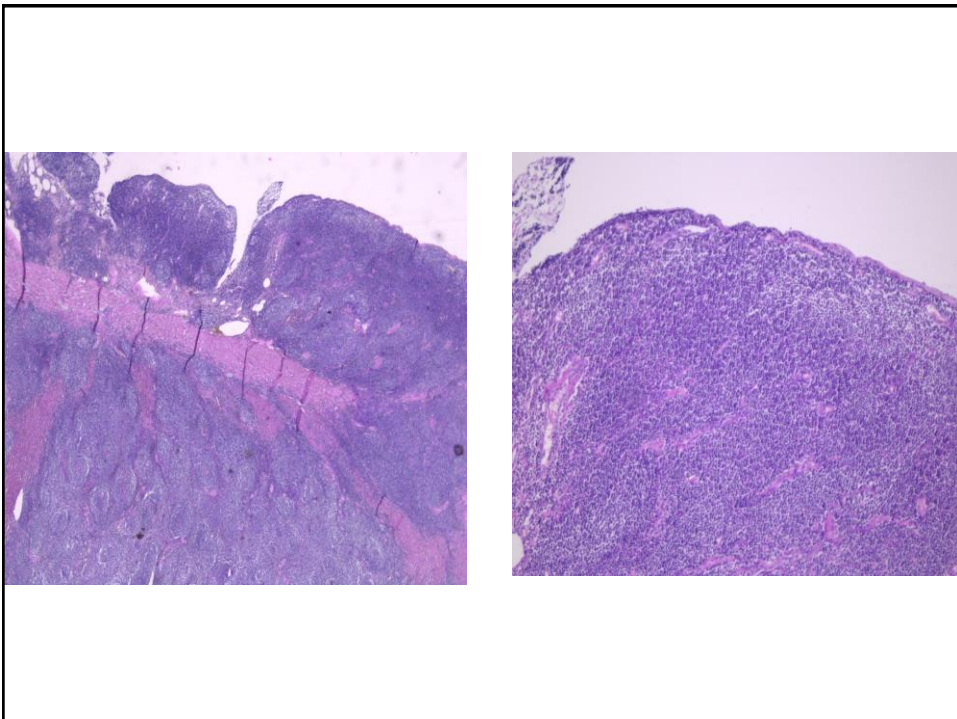
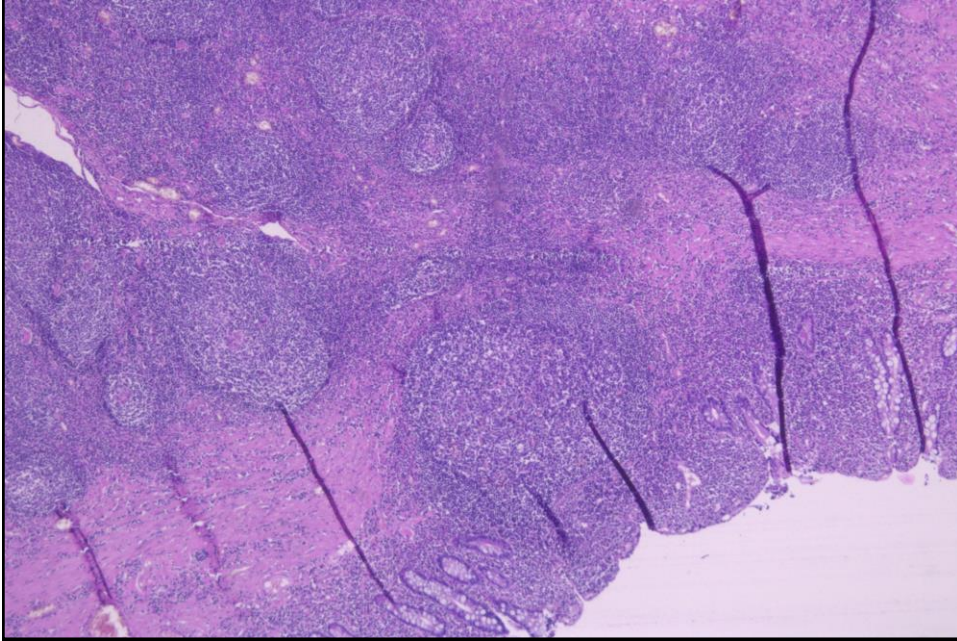


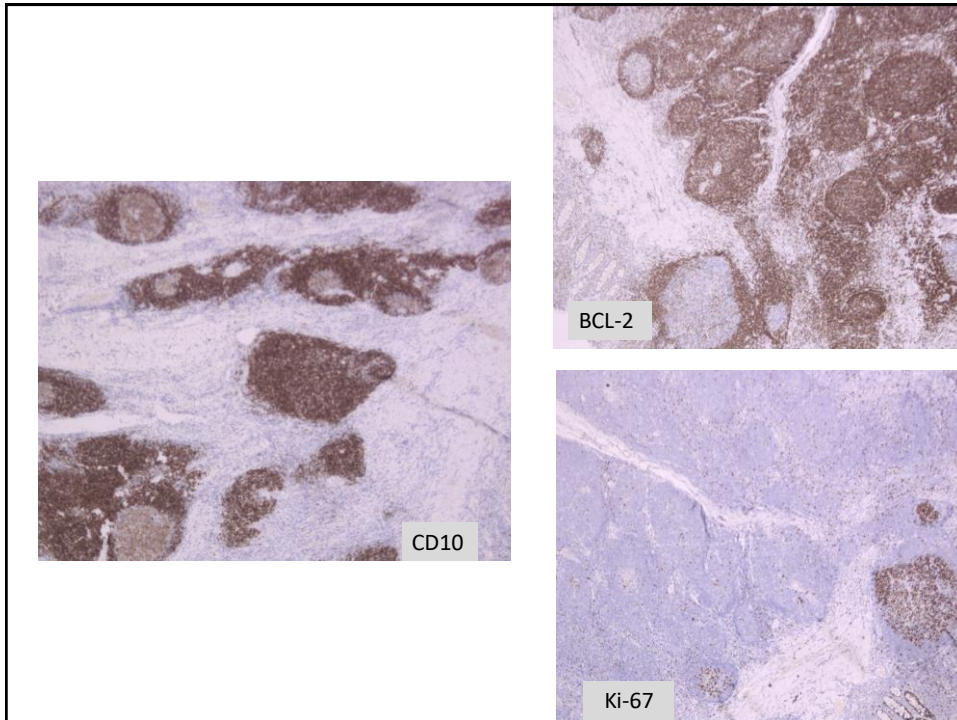


Пациентка 58 лет. Аксиллярный лимфатический узел



Опухоль тонкой кишки. Пациентка 68 лет

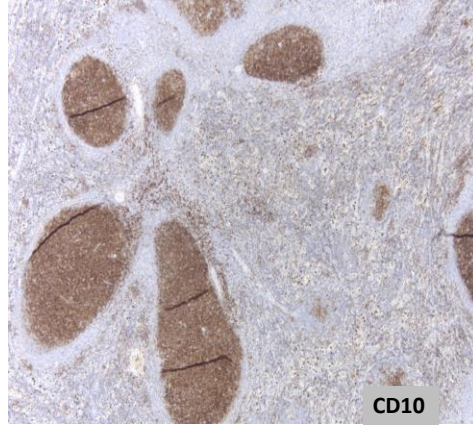
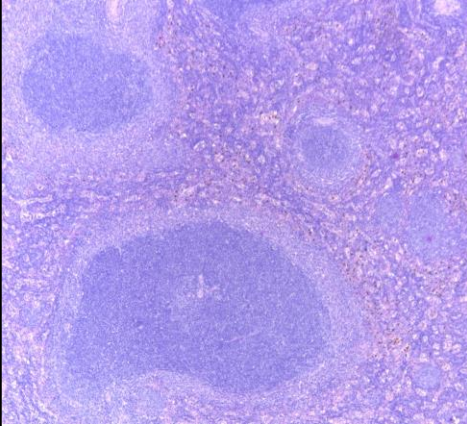




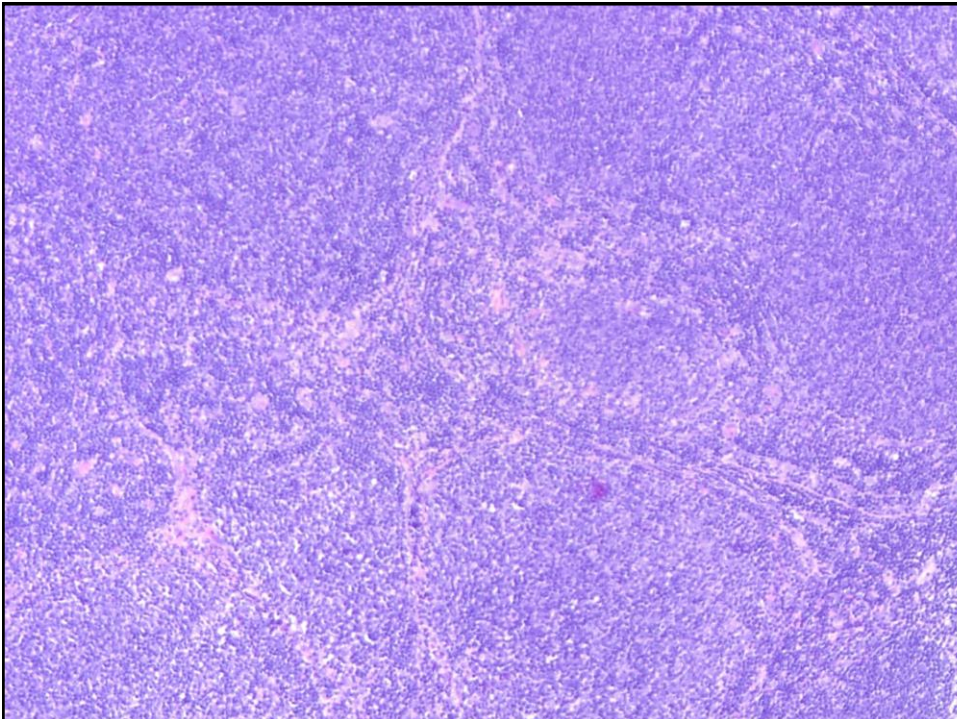
КЛИНИЧЕСКИЕ «МАСКИ» Фолликулярной ЛИМФОМЫ

- Лейкемизация: высокий лейкоцитоз/лимфоцитоз
- Массивная спленомегалия

Пац. муж 32г. Спленомегалия, лейкоцитоз,
абсолютный лимфоцитоз



выявлена t(14;18)



Primary Bone Marrow Lymphoma: An Uncommon Extranodal Presentation of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas

Antonio Martínez, MD, PhD,* Maurilio Ponzoni, MD, PhD,† Claudio Agostinelli, MD,‡
 Konnie M. Hebeda, MD,§ Estella Matutes, MD,|| Jacopo Peccatori, MD,† Cristina Campidelli, MD,‡
 Blanca Espinet, PhD,¶ Granada Perea, MD,# Agustín Acevedo, MD,** Ali Zare Mehrjardi, MD,††
 Monica Martínez-Bernal, MD,‡‡ Marta Gelemur, MD,§§ Emanuele Zucca, MD, PhD,|||
 Stefano Pileri, MD, PhD,† Elias Campo, MD, PhD,* Armando López-Guillermo, MD, PhD,*
 and Maria Rozman, MD, PhD,* on behalf of the International Extranodal Lymphoma Study Group

Abstract: Bone marrow involvement by lymphoma is considered a systemic dissemination of the disease arising elsewhere, although some tumors may arise primarily in the bone marrow microenvironment. Primary bone marrow lymphoma (PBML) is a rare entity whose real boundaries and clinicobiological significance are not well defined. Criteria to diagnose PBML encompass isolated bone marrow infiltration, with no evidence of nodal or extranodal involvement, including the bone, and the exclusion of leukemia/lymphomas that are considered to primarily involve the bone marrow. Twenty-one out of 40 lymphomas retrospectively reviewed by the International Extranodal

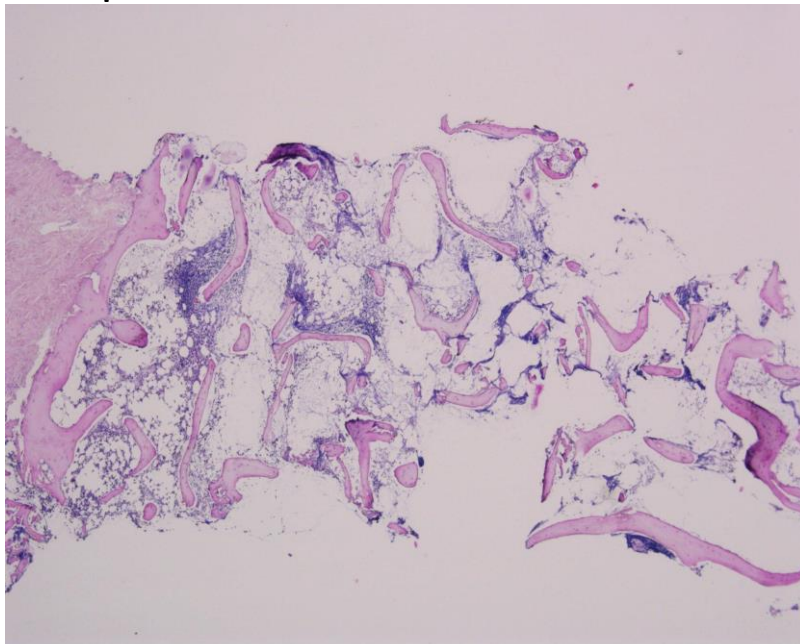
Lymphoma Study Group from 12 institutions in 7 different countries over a 25-year period fulfilled the inclusion criteria. These cases comprised 4 follicular lymphomas (FLs), 15 diffuse large B-cell lymphomas (DLBCLs), and 2 peripheral T-cell lymphomas, not otherwise specified. The FL cases showed paratrabecular infiltration, BCL2 protein and CD10 expression, and *BCL2* gene rearrangement. DLBCL showed nodular infiltration in 6 cases and was diffuse in 9 cases; it also showed positivity for BCL2 protein (9/10) and IRF4 (6/8). Median age was 65 years with male predominance. All but 3 FL patients were symptomatic. Most cases presented with cytopenias and high lactate dehydrogenase. Four patients (3 FL cases and 1 DLBCL case) had leukemic involvement. Most DLBCL patients received CHOP-like or R-CHOP-like regimens. The outcome was unfavorable, with a median overall survival of 1.8 years. In conclusion, PBML is a very uncommon lymphoma with particular clinical features and heterogeneous histology. Its recognition is important to establish accurate diagnosis and adequate therapy.

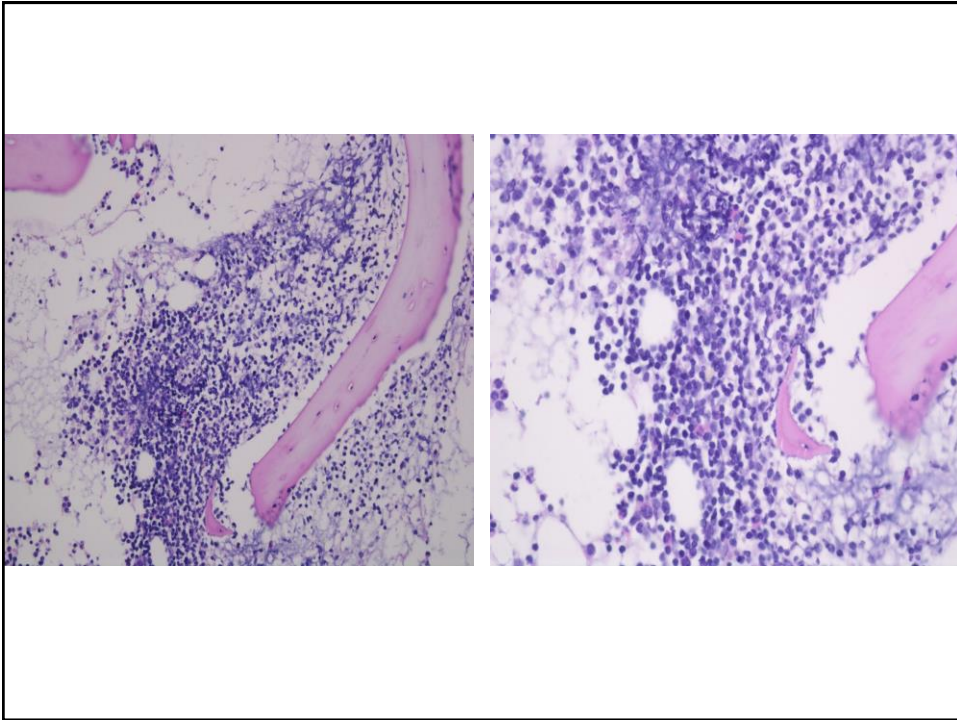
Key Words: bone marrow, B-NHL, diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, bone lymphoma, aggressive non-Hodgkin lymphoma, extranodal lymphoma

(*Am J Surg Pathol* 2012;36:296-304)

From the *Hematopathology and Hematology Department, Hospital Clinic, IDIBAPS, University of Barcelona; †Cytogenetics and Molecular Biology Laboratory, Pathology Service, Hospital del Mar, Barcelona; ‡Pathology Department, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell; **Pathology Department, Hospital Quirón Madrid, Madrid, Spain; †Unit of Lymphoid Malignancies and Pathology Unit, Hematology and TMO Unit, Department of Onco-Hematology, San Raffaele Scientific Institute, Milan; †Hematopathology and Hematology Department, Bologna University School of Medicine, Bologna, Italy; †Department of Pathology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands; †Hematology Unit, Royal Marsden Hospital/Institute of Cancer Research, London, UK; ††Department of Pathology, Tehran

Трепанобиоптат костного мозга

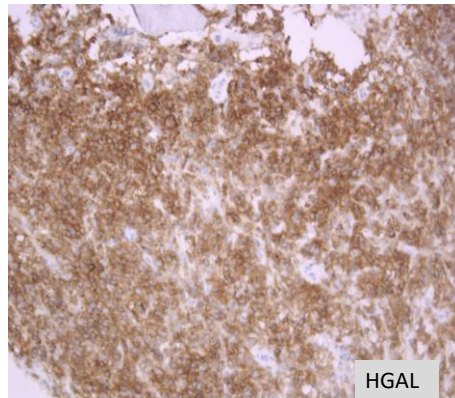
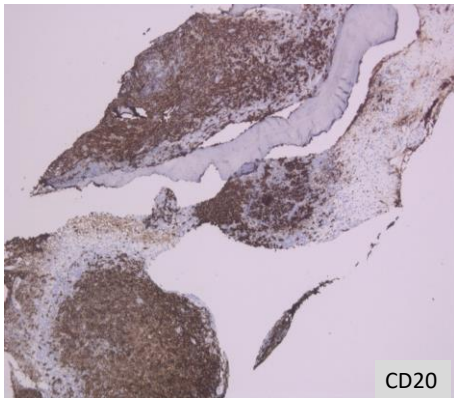
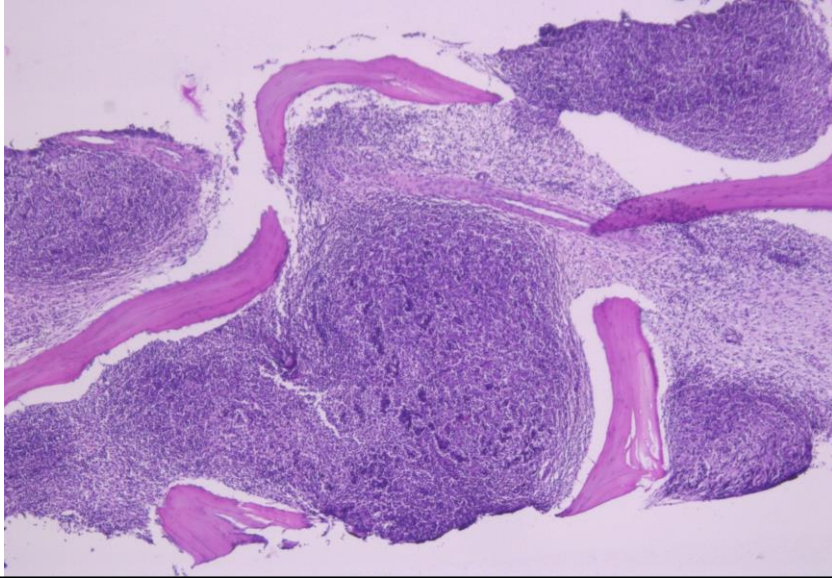


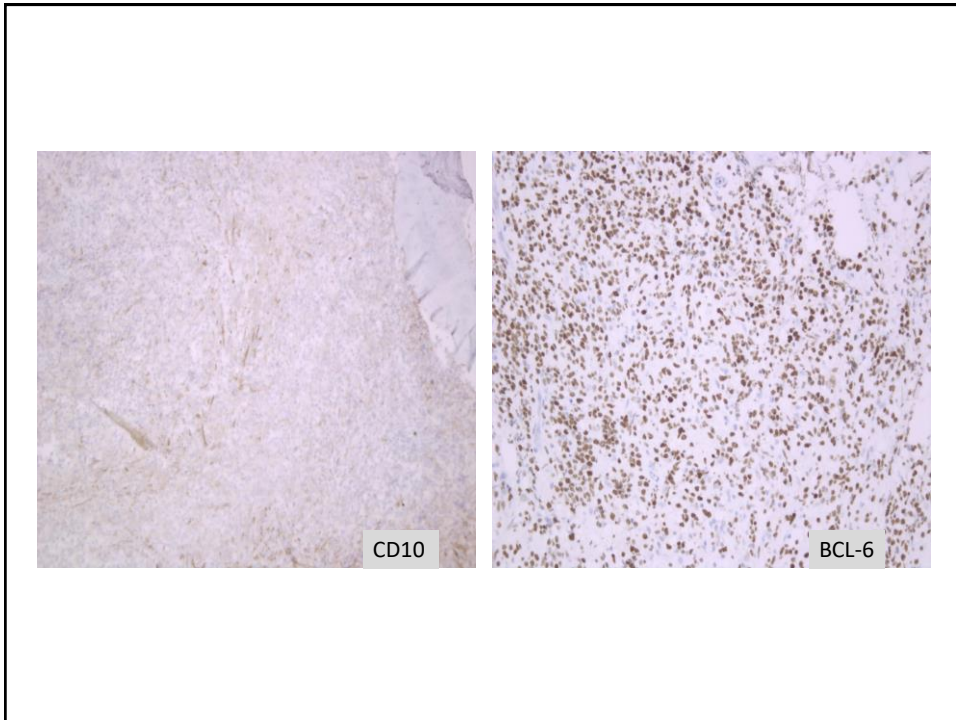


Пац. 33 лет



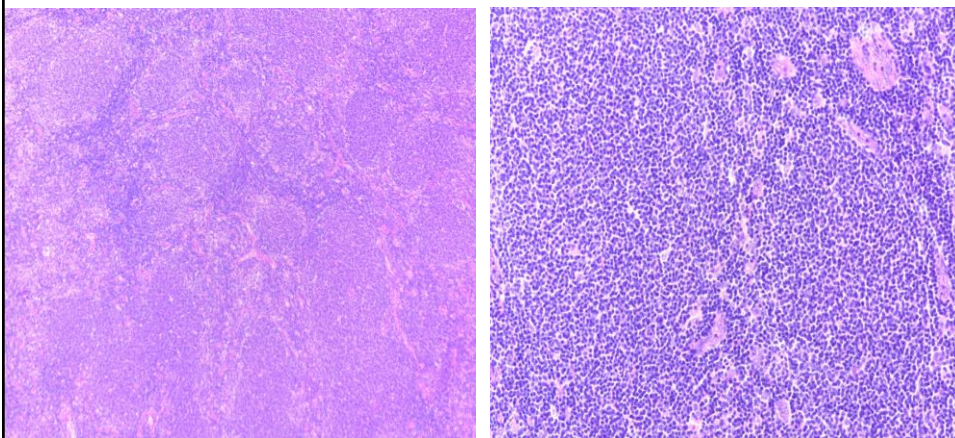
Пациентка 33 лет. Диффузное поражение
костного мозга костей таза

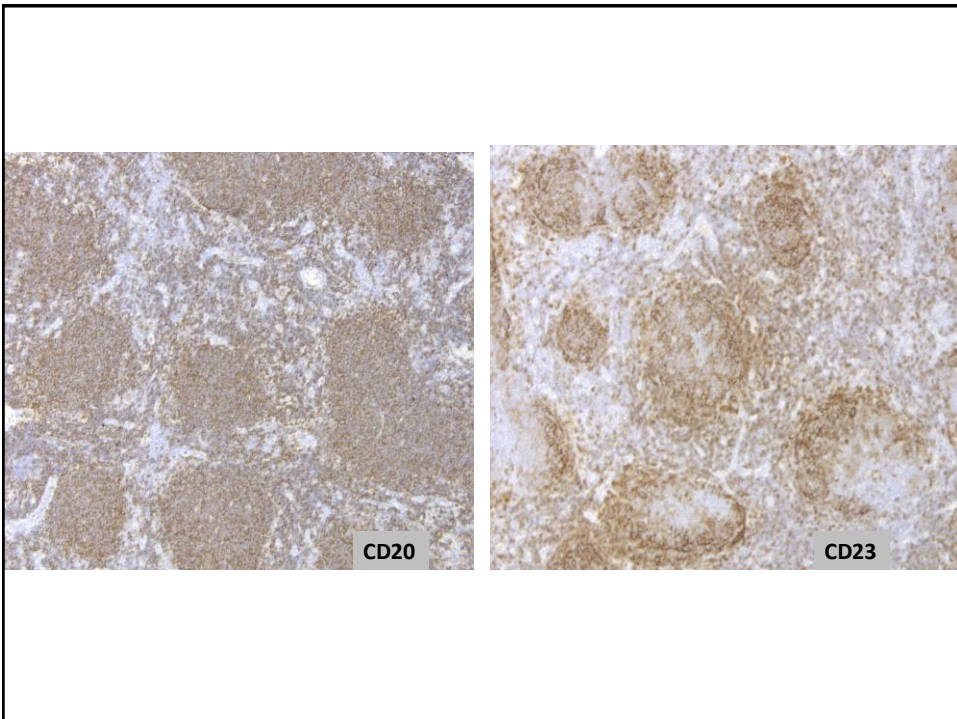
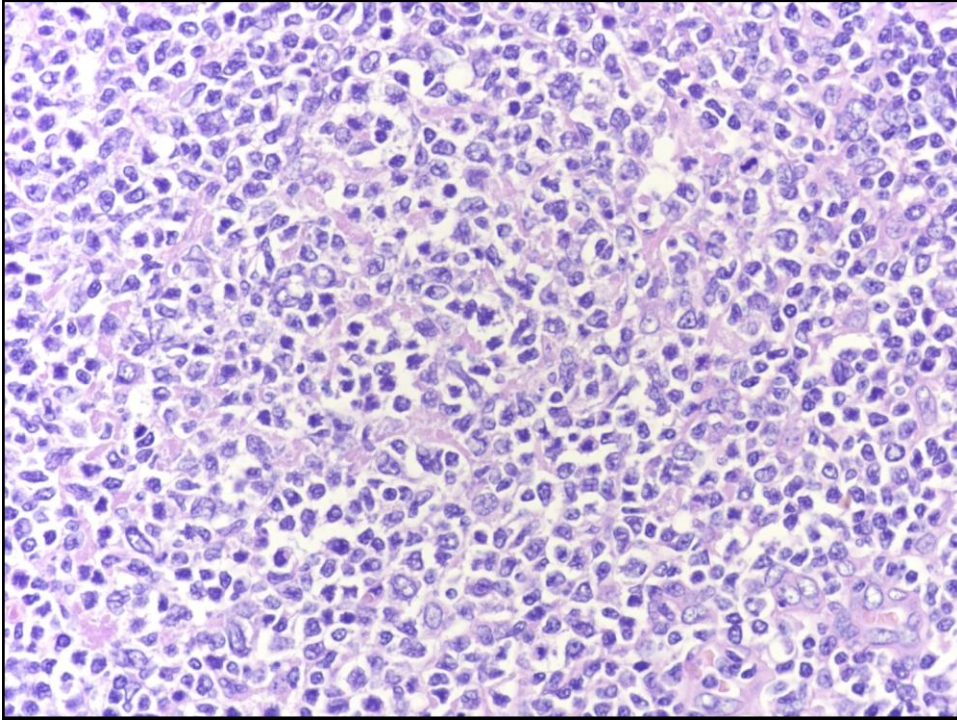


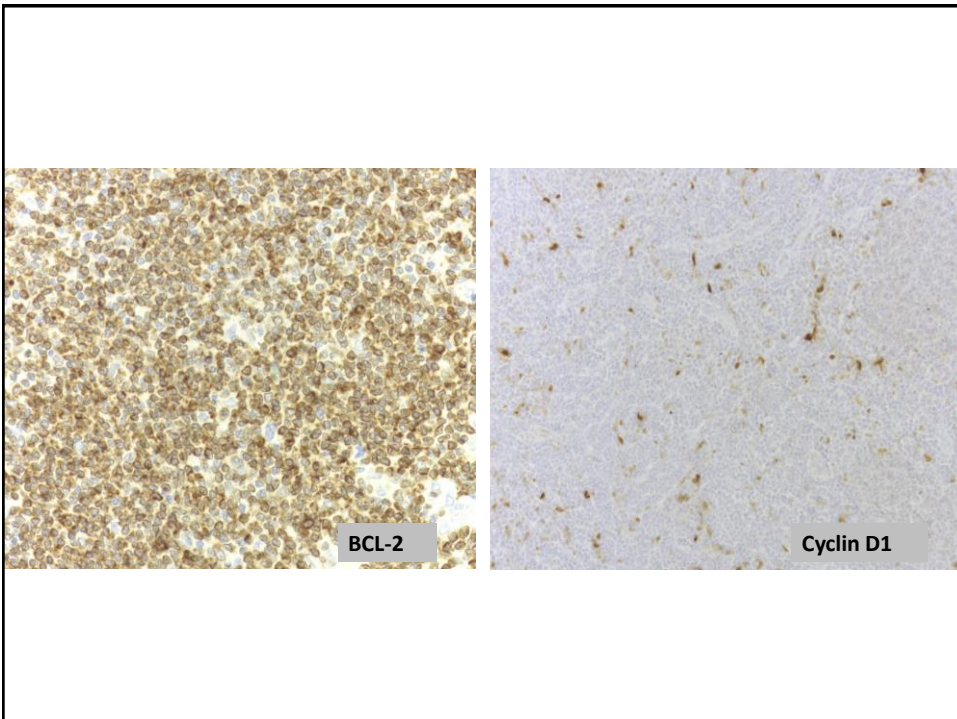
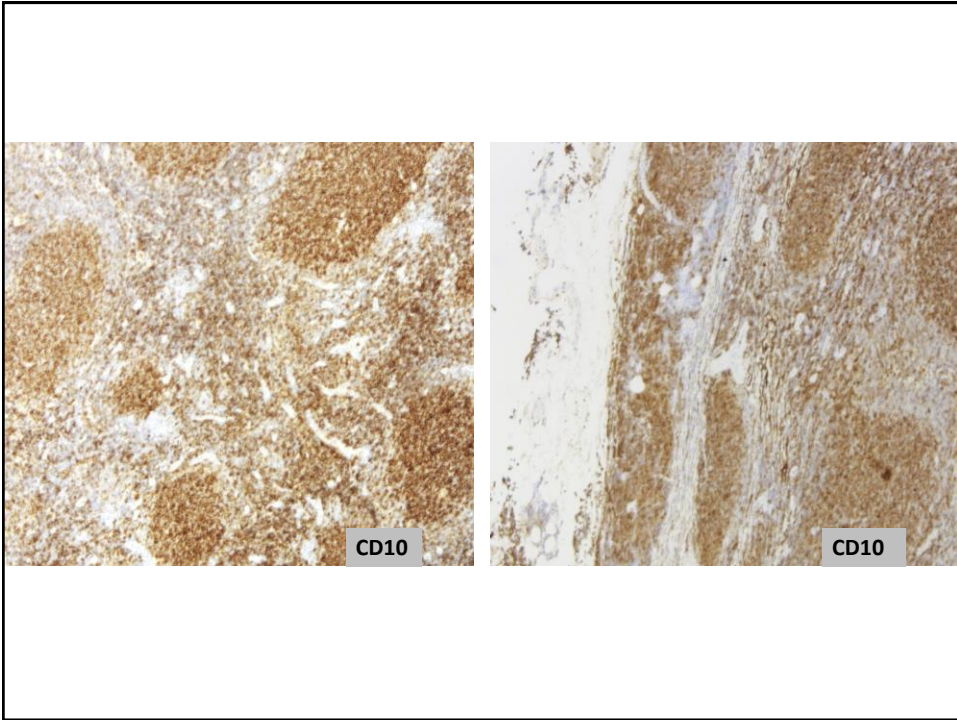


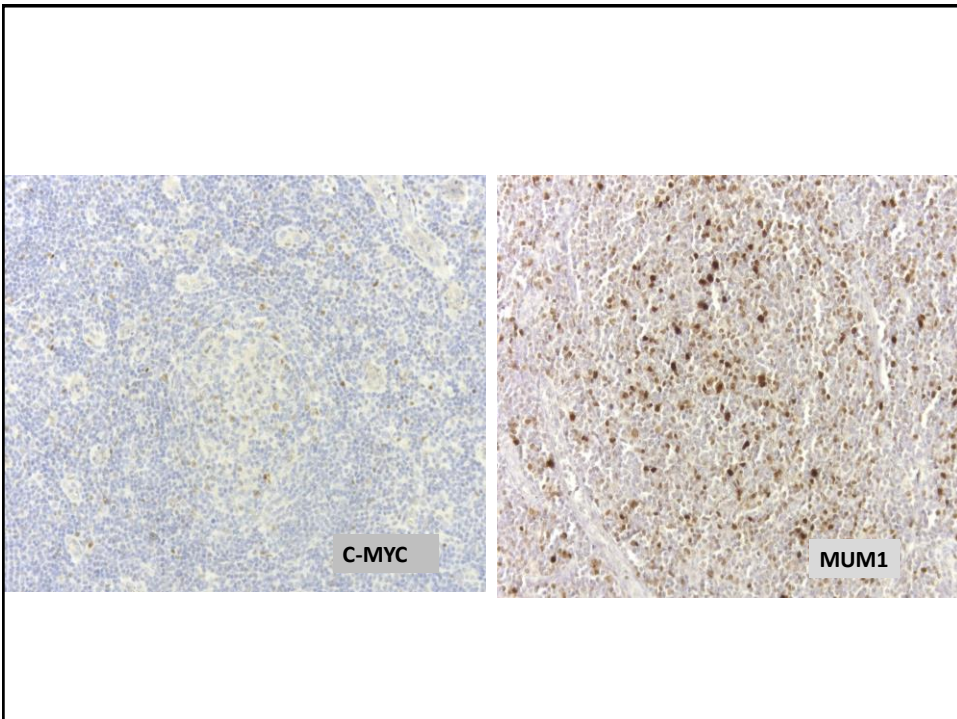
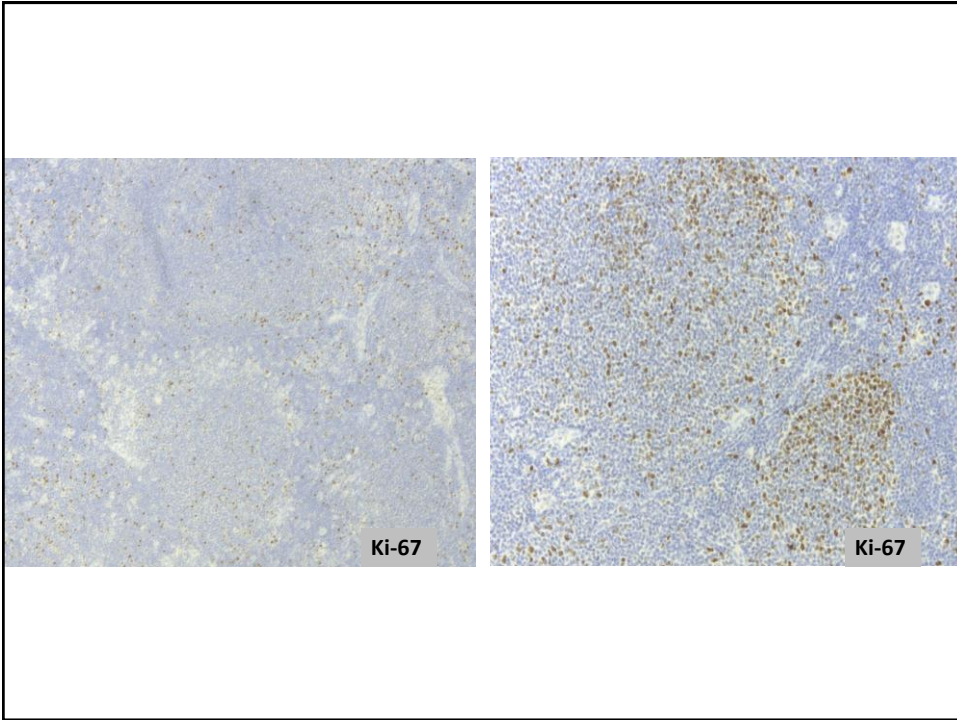
**ТИПИЧНАЯ ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА У МОЛОДЫХ
ВЗРОСЛЫХ**

1-2 цитологический тип, медиана возраста - 24 года,
чаще встречается у женщин









ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА t(14;18)-негативная сходные признаки с ФЛ педиатрического типа


- Более высокий уровень экспрессии Ki-67,
- Генетическая аномалия - делеция 1p36.3, ассоциирована с *mutTNFSRF14*
- часто CD10-, MUM.1+
- часто 3 цитологического типа
- Множественные цитогенетические аномалии: gains 1q, 2p, 12q, 18q, loss 6q, 10q, 13q)
- Использование новых маркеров: HGAL (GCET2)


Blood
Volume 109, Issue 7, 1 April 2007, Pages 3076-3079

CD10-MUM1+ follicular lymphoma lacks BCL2 gene translocation and shows characteristic biologic and clinical features (Article)

Karube, K.^{bh}, Guo, Y.^a, Suzumiya, J.^c, Sugita, Y.^b, Nomura, Y.^e, Yamamoto, K.^b, Shimizu, K.^b, Yoshida, S.^b, Komatani, H.^b, Takeshita, M.^d, Kikuchi, M.^d, Nakamura, N.^f, Takasu, O.^b, Arakawa, F.^b, Tagawa, H.^g, Seto, M.^g, Ohshima, K.^b

^a Department of Pathology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shanxi, China
^b Department of Pathology, School of Medicine, Kurume University, Japan
^c Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University, Japan

 [View additional affiliations](#)

Abstract  [View references](#)

CD10 and MUM1 are representative B cell differentiation markers. Follicular lymphoma (FL) is usually positive for CD10 and negative for MUM1. In this study, however, we compared 22 FLs with peculiar phenotype CD10⁺MUM1⁺ with 119 typical CD10⁺MUM1⁻ FLs. All CD10⁺MUM1⁺ FL patients exhibited follicular structure with follicular dendritic meshwork, and a high rate of somatic hypermutation and ongoing mutation, similar to typical FL. However, CD10⁺MUM1⁺ FLs were encountered frequently in the elderly compared with CD10⁺MUM1⁻ typical FLs (67.0 versus 58.7 years, $P < .01$), showed high grade (grade 3A or 3B) morphology (91% versus 17%, $P < .001$), diffuse proliferation (59% vs 19%, $P < .001$), and lacked BCL2/IGH translocation (5% versus 92.5%, $P < .001$), which is the most characteristic aberration in FL, and 88% showed BCL6 gene abnormalities (translocation or amplification). Our results indicate that CD10⁺MUM1⁺ FL is different from typical FL with respect to biologic and clinical features. © 2007 by The American Society of Hematology.

LYMPHOID NEOPLASIA

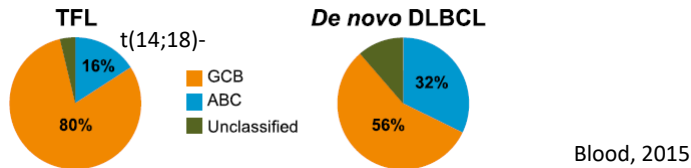
Cell of origin of transformed follicular lymphoma

Robert Kridel,^{1,2,*} Anja Mottok,^{1,2,*} Pedro Farinha,^{1,2} Susana Ben-Neriah,¹ Daisuke Ennishi,¹ Yvonne Zheng,¹ Elizabeth A. Chavez,¹ Hennady P. Shulha,¹ King Tan,¹ Fong Chun Chan,¹ Merrill Boyle,¹ Barbara Meissner,¹ Adele Telenius,¹ Laurie H. Sehn,^{1,3} Marco A. Marra,^{4,5} Sohrab P. Shah,^{2,6} Christian Steidl,^{1,2} Joseph M. Connors,^{1,3} David W. Scott,^{1,3,1} and Randy D. Gascoyne^{1,2,1}

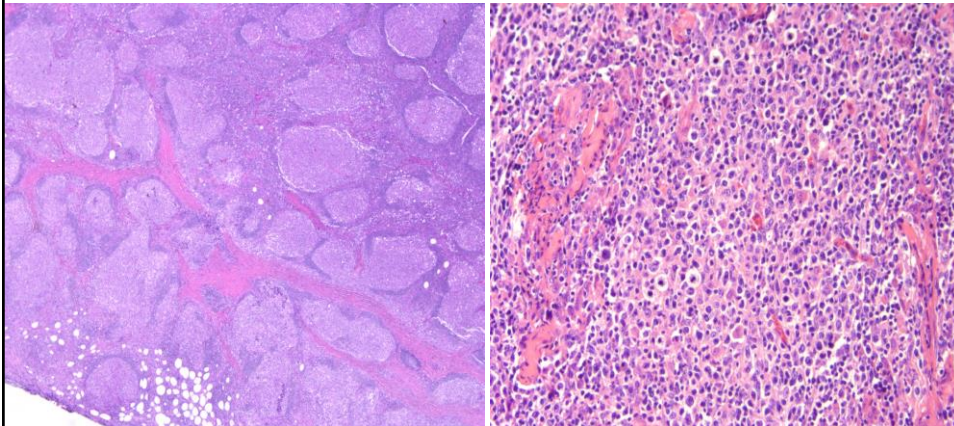
¹Centre for Lymphoid Cancer, BC Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada; ²Department of Pathology and Laboratory Medicine, and ³Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; ⁴Canada's Michael Smith Genome Sciences Centre, BC Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada; ⁵Department of Medical Genetics, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; and ⁶Molecular Oncology, BC Cancer Agency, Vancouver, BC, Canada

Our study adds texture to the literature by documenting an increased risk of early transformation in IRF4-expressing FL. Although the absolute number of IRF4-positive FL is small in our study, the reproducible association of IRF4 expression with poor outcome suggests that these patients might benefit from alternative treatment approaches. In this regard, lenalidomide is an enticing candidate as it was shown to downregulate IRF4 in the ABC subtype of DLBCL

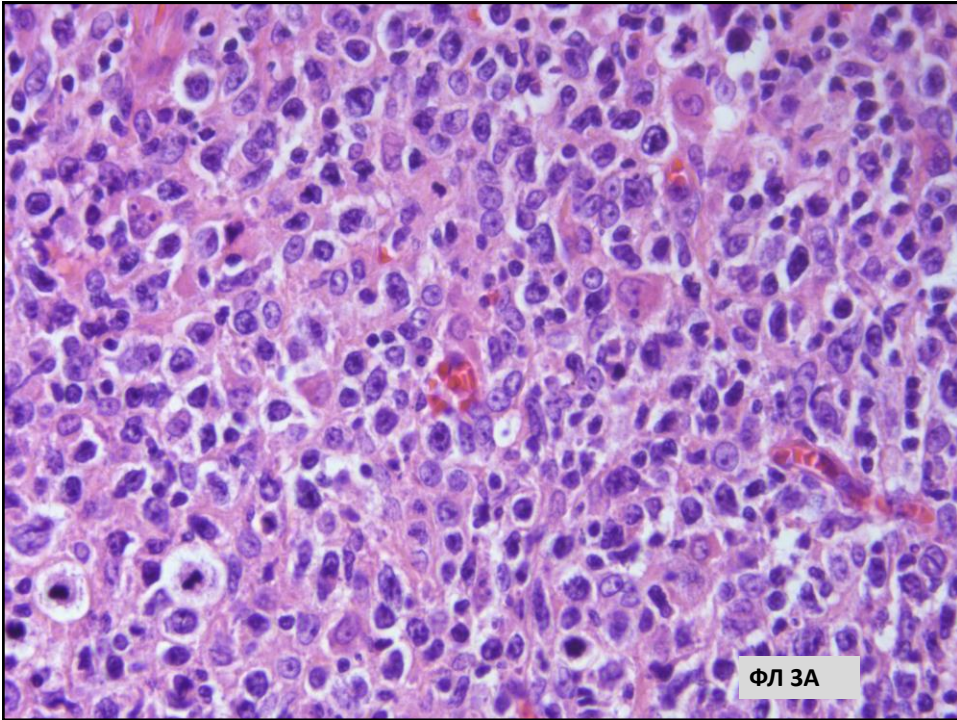
In conclusion, our study shows that IRF4 expression in diagnostic FL samples is associated with early transformation.



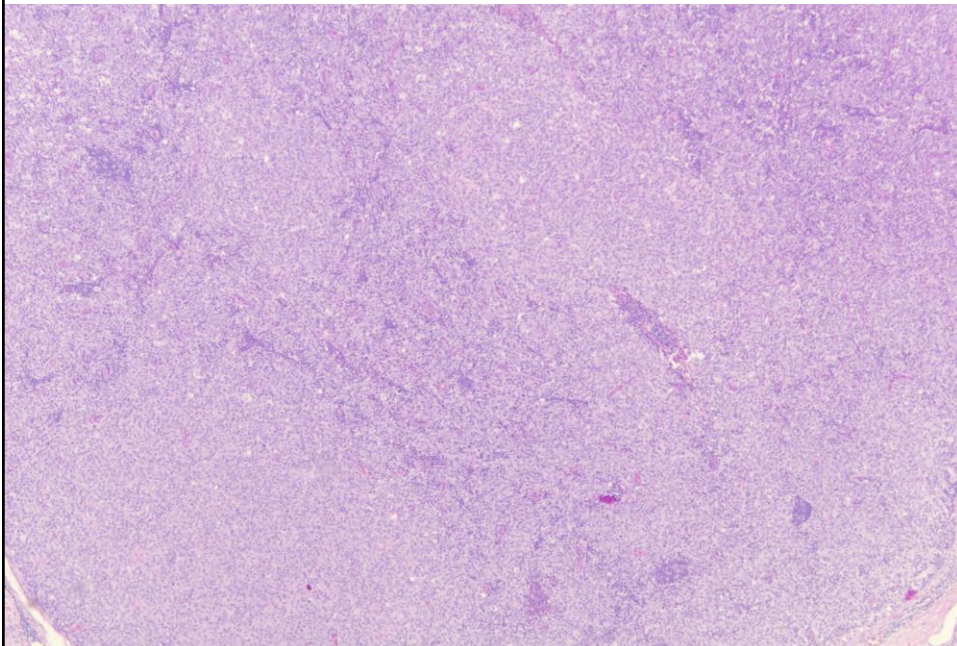
Фолликулярная лимфома 3А цитологического типа

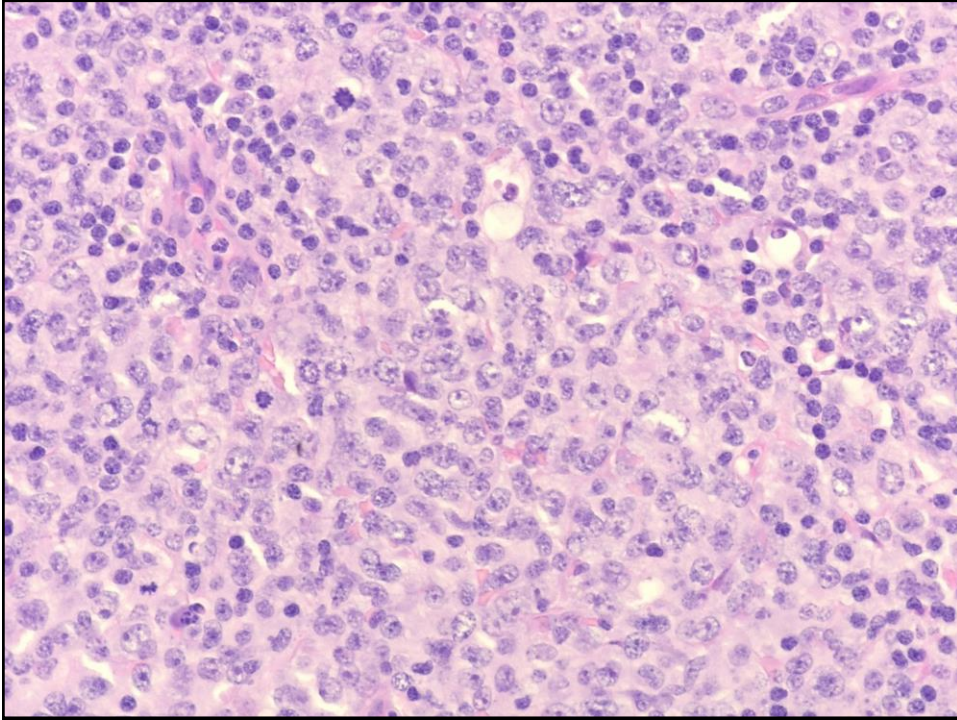


CD10-/+ , BCL-2-/+ , BCL-6+ , MUM.1+/- , CD30-/+ ,
возможна реаранжировка *BCL6*, *MUM.1*



ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА ЗВ

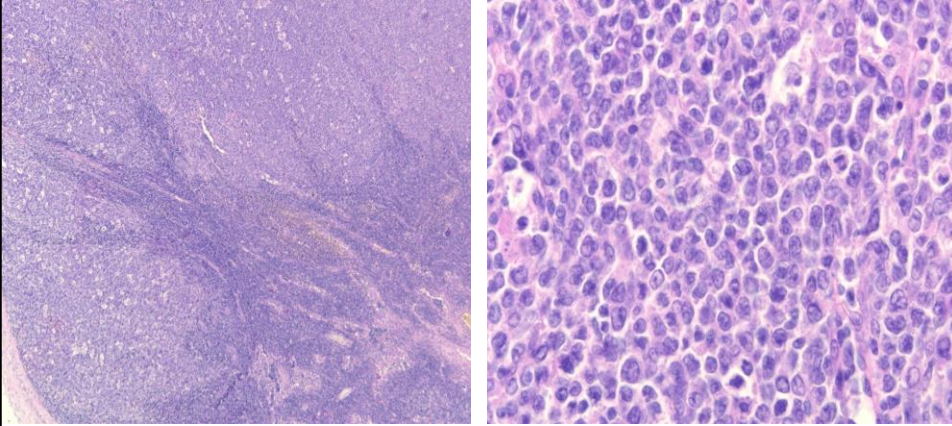




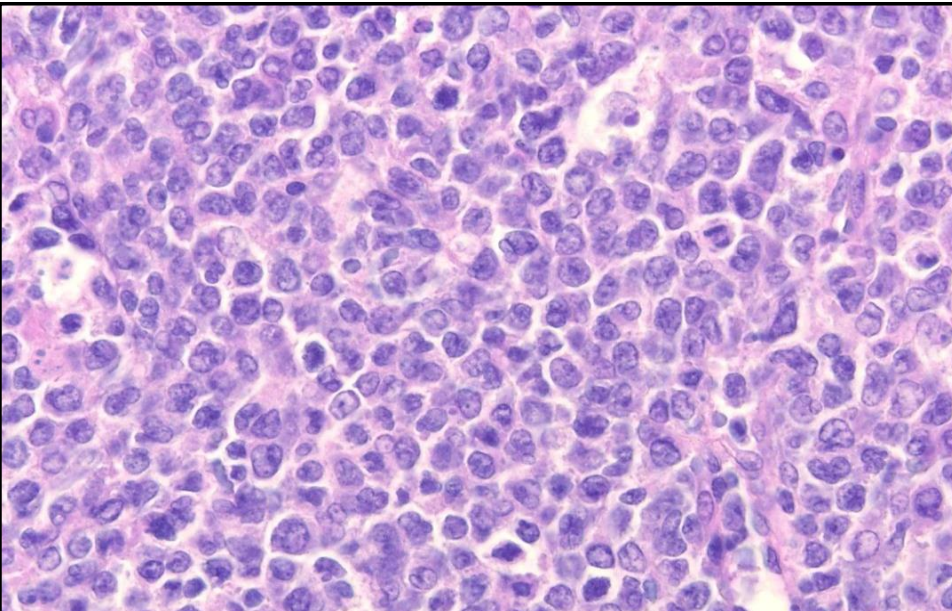
ГНЦ. 5 наблюдений
ФЛ педиатрического типа у молодых
взрослых, медиана 22 года

- Фолликулярная лимфома 3В - 2 случая
- Фолликулярная лимфома 3 с бластоидной морфологией - 3 случая

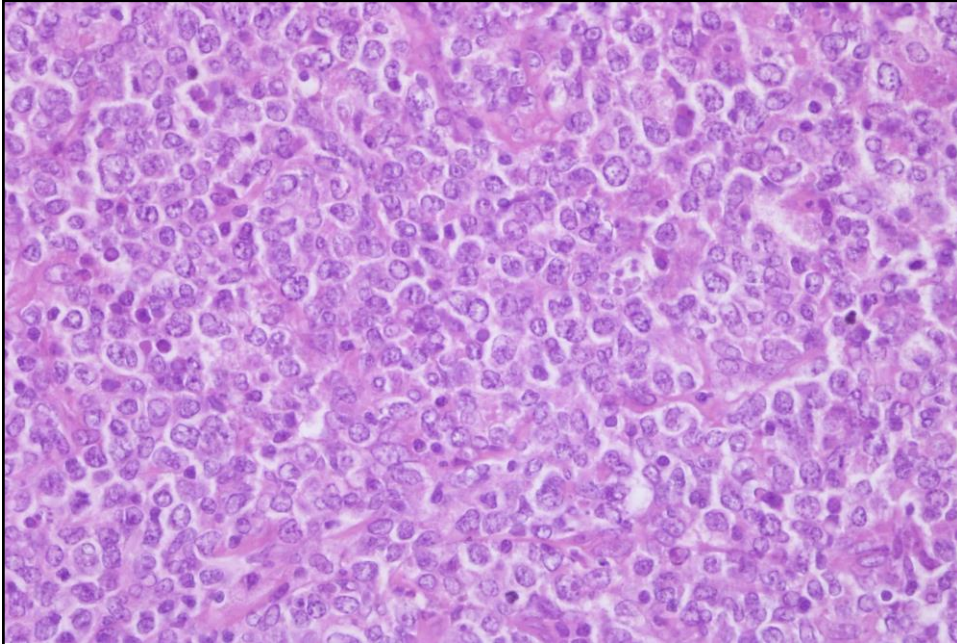
Педиатрическая ФЛ 3 цитологического
типа



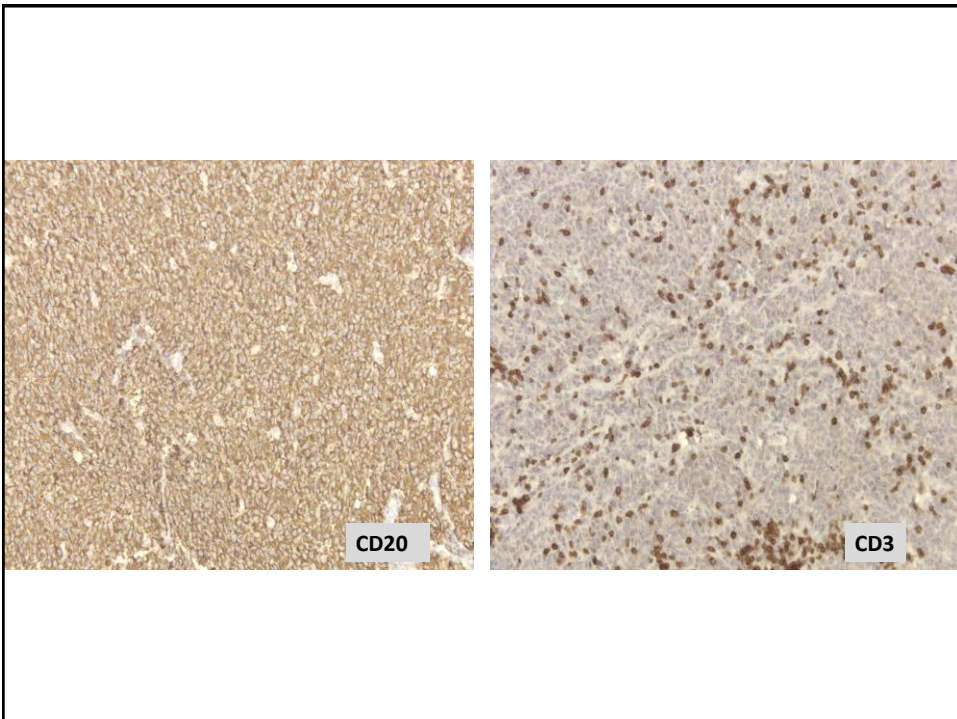
Ковригина А.М. с соавт., 2016

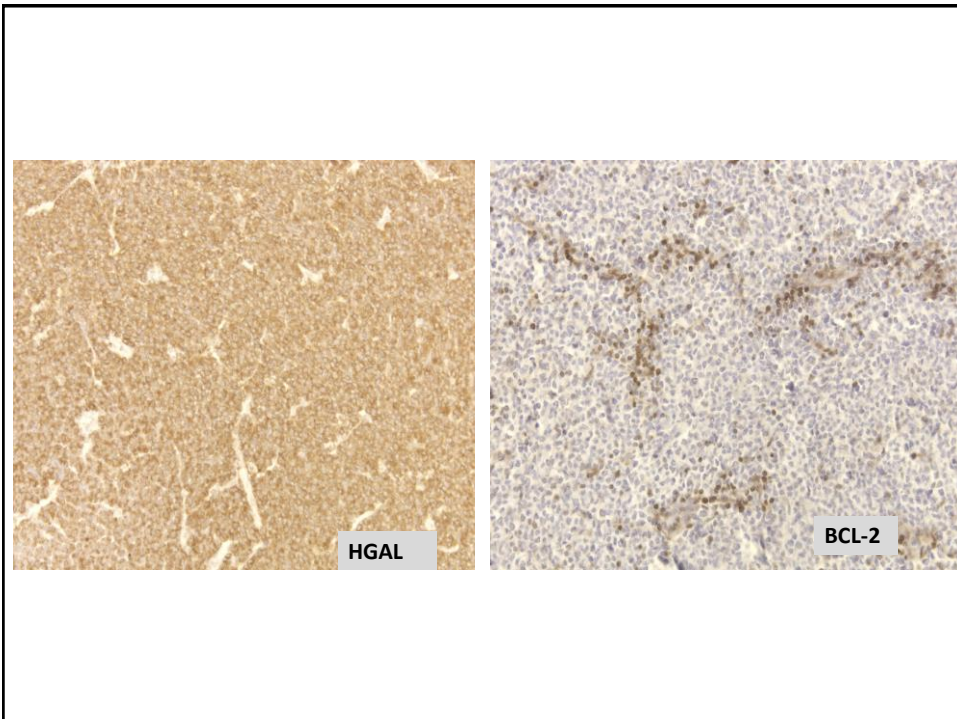
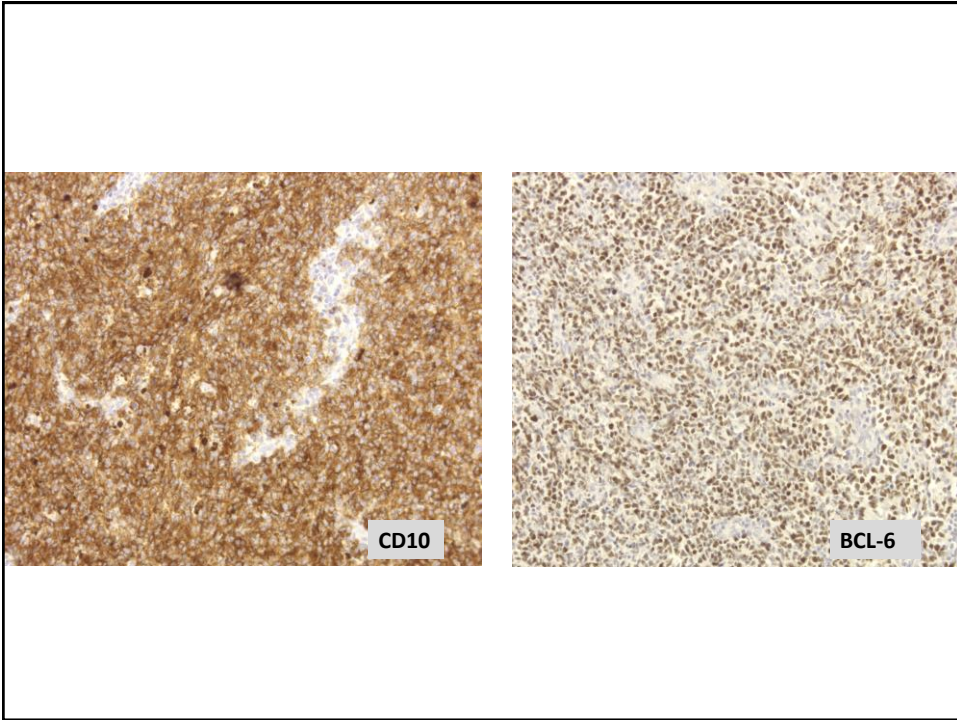


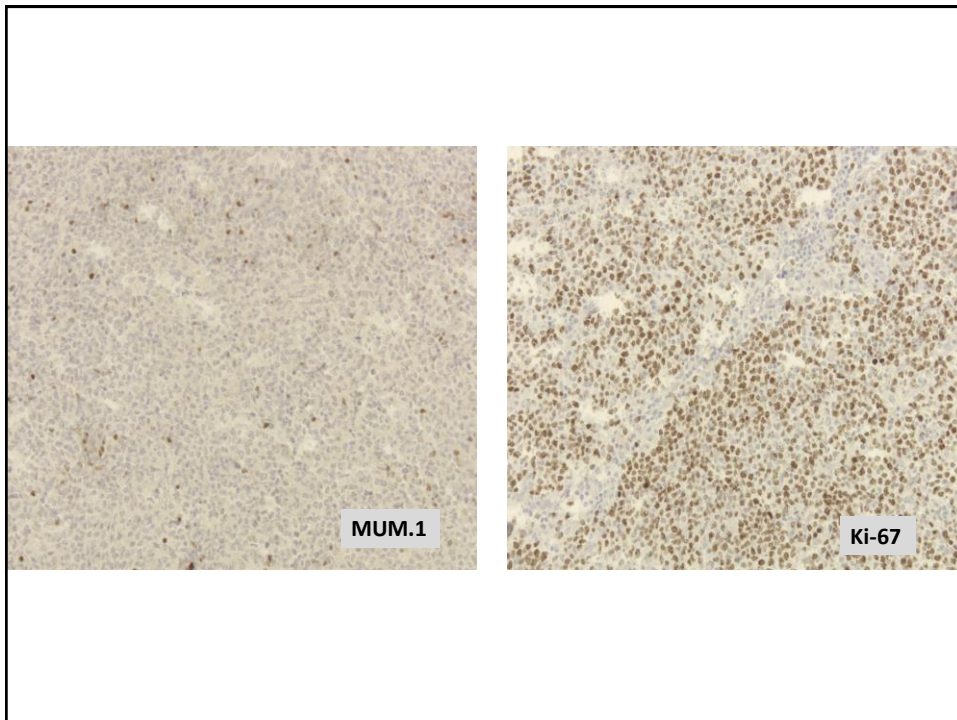
Фолликулярная лимфома, бластоидный вариант



Фолликулярная лимфома 3В цитологического типа







- ФЛ педиатрического типа при однотипности морфологической картины (3 цитологический тип, в части случаев – бластоидная морфология) так же, как и ФЛ взрослых, обладает признаками иммунофенотипической и молекулярно-генетической гетерогенности.

Фолликулярная лимфома

- *IRF4* – значимая генетическая аномалия – патогенез ФЛ у детей/подростков/молодых взрослых
- ФЛ 3В, скорее, отлична по биологическим свойствам от ФЛ.
- Обозначение ФЛ 3В с фолликулярным ростом, реаранжировкой *IRF4* как В-клеточной крупноклеточной лимфомы – первый шаг к сближению по патогенезу 2-х нозологий:

фолликулярная лимфома 3В+/-диффузная В-клеточная лимфома (у молодых взрослых) характеризуется экспрессией *MUM.1*, или реаранжировкой *MUM.1* = В-клеточная крупноклеточная лимфома с реаранжировкой *IRF4* (2016)

Пластинина Л.В., Ковригина А.М., Кравченко С.К.

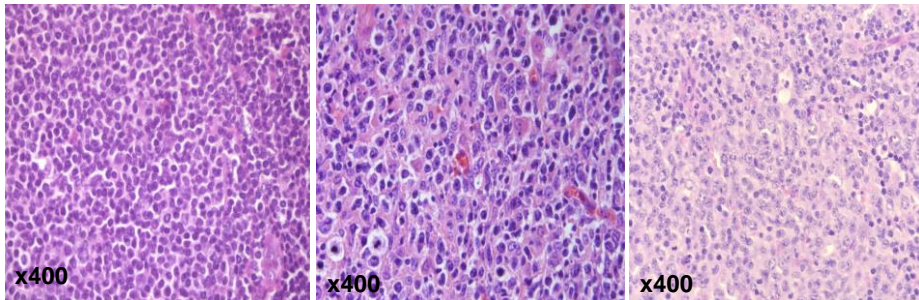
НМИЦ Гематологии МЗ РФ

Цитологические типы ФЛ

3В

61 % (n=57)

20,5 % (n=19), 1/3 с ДВККЛ



3А с участками 1-2

57 % (n=32)

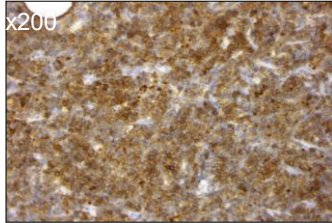
3А без 1-2

43 % (n=25)

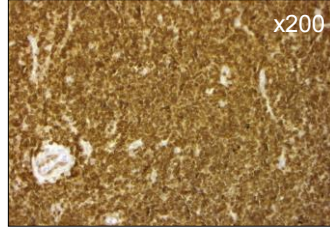
3(A+B)

18,5 % (n=17)

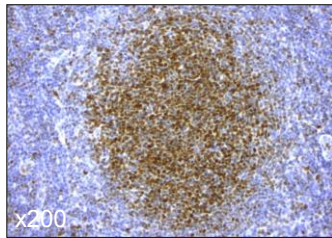
Пластинина Л.В., Ковригина А.М., Кравченко С.К. НМИЦ Гематологии МЗ РФ
ИГХ характеристика ФЛ 3-го цитологического типа
 – маркеры В-клеток герминальной дифференцировки



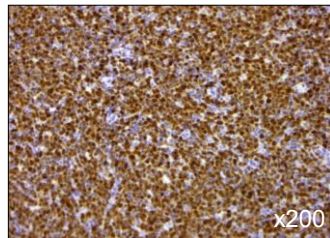
CD10(+) 52% (n=46)



BCL-2(+) 87% (n=80)



BCL-6(+) 81% (n=52)



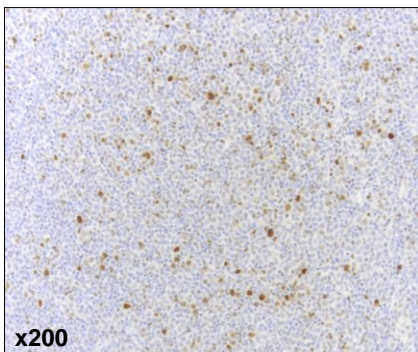
Ki-67 \geq 40% - 75% (n=64)
 Ki-67 \geq 70% - 33% (n=28)

Пластинина Л.В., Ковригина А.М., Кравченко С.К. НМИЦ
 Гематологии МЗ РФ
MUM1 (89 %)

Характер экспрессии

MUM1 (+)

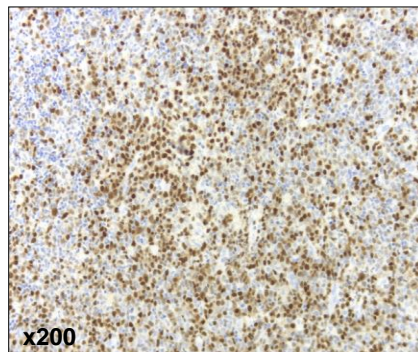
Гетерогенная разрозненная
 экспрессия в клетках опухолевой
 популяции



45% (n=25)

MUM1 (++)

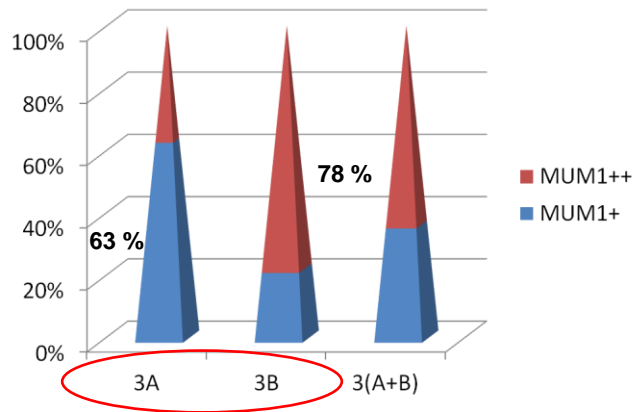
Мономорфная экспрессия в
 клетках опухолевой популяции



54% (n=30)

Пластинина Л.В., Ковригина А.М., Кравченко С.К.
НМИЦ Гематологии МЗ РФ

Характер экспрессии MUM1 в зависимости от
цитологического типа



Пластинина Л.В., Ковригина А.М., Кравченко С.К.
НМИЦ Гематологии МЗ РФ

На основании

Собственные наблюдения

- Особенности иммуногистоархитектоники экспрессии MUM1 в клетках опухолевой популяции
- ДВККЛ с очаговым зрелоклеточным поражением костного мозга и t(14;18)

Данные литературы

- Naresh, 2007
- Karube, 2008
- Horn, 2011
- Koch, 2016

Полученные результаты

- MUM1++
- CD10-
- t(14;18)-
- костный мозг (-)
- крупноклеточное поражение костного мозга

Пластинина Л.В., Ковригина А.М., Кравченко С.К.
 НМИЦ Гематологии МЗ РФ
 ФЛ 3-го типа

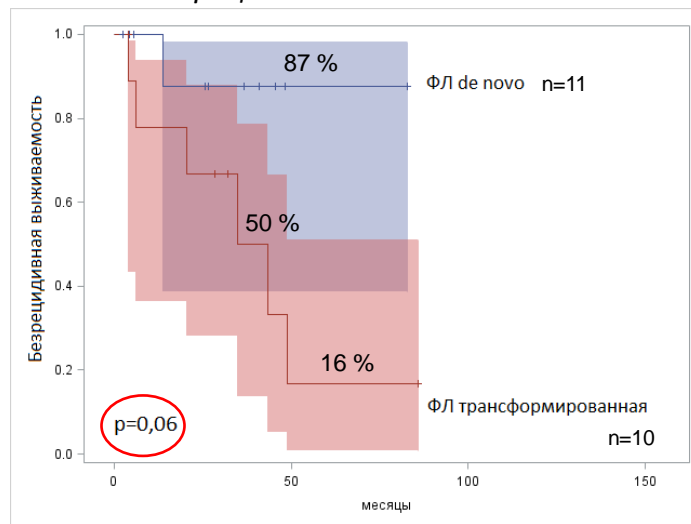
**De novo
(n=22)**

Трансформированная (n=21)

- CD10 «-» 86 %
 - MUM1 «++» 90 %
 - BCL-2«+»77%/BCL-2 «-»23 %
 - реаранжировка **BCL-2 0 %**
 - поражение костного мозга - 33 %
 - крупноклеточное поражение костного мозга - **100 %**
- CD10 «+» 90 %
 - MUM1 «+» 94 %
 - BCL-2 «+» 95 %/BCL-2 «-» 5 %
 - реаранжировка **BCL-2«+»90 %**
 - поражение костного мозга - 67 %
 - мелкоклеточное 71 % или смешанно-клеточное 22 % поражение костного мозга

ФЛ 3-го цитологического типа de novo и трансформированная (R-CHOP-21)

Безрецидивная выживаемость



n=21

Медиана наблюдения = 41 мес

Гетерогенность ФЛ 3 по экспрессии CD10, BCL-2, MUM1, реаранжировкам BCL-2, BCL-6, MUM.1/IRF4

- Фолликулярная лимфома – гистологическая трансформация 1-2 тип в 3 цитологический тип

CD10+, BCL-2+, MUM1-; t(14;18) в 90% наблюдений

- Фолликулярная лимфома 3 цитологического типа de novo CD10-, BCL-2-/+, MUM1+; отсутствие t(14;18), часто del1p36 mut TNFRSF14

- Фолликулярная лимфома 3 цитологического типа педиатрического типа (дети, подростки)

CD10-, BCL-2-, MUM1+; отсутствие t(14;18), реаранжировка IRF4

- Фолликулярная лимфома 3 цитологического типа педиатрического типа у молодых взрослых

CD10-, BCL-2+, MUM1-; отсутствие t(14;18) и реаранжировки IRF4, mut TNFRSF14 (?)

- В-клеточная крупноклеточная лимфома с фолликулярным ростом, реаранжировкой IRF4 у молодых взрослых с вовлечением миндалин

CD10-, BCL-6+, MUM1+; реаранжировка BCL-6, MUM/IRF4



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ