Double expressor лимфома и Double/triple hit лимфома - в чем отличие?

Лучинин Александр Сергеевич

к.м.н., гематолог, ФГБУН "Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства"

Что такое double-expressor лимфома?

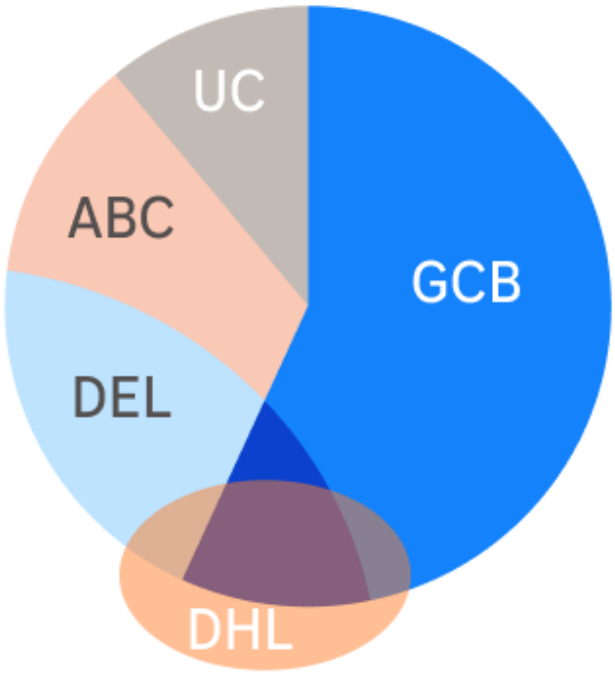
Double-expressor lymphoma (DEL) – **иммуногистохимический фенотип ДВККЛ**, который характеризуется одновременной экспрессией генов *MYC* (>40%) и *BCL2* (>50%). Этот фенотип признан неблагоприятным прогностическим фактором. Экспрессия генов *MYC* и *BCL2* оказывает значительное влияние на поведение опухоли. *MYC* – онкоген, который стимулирует клеточную пролиферацию, а *BCL2* – ген, подавляющий апоптоз и способствующий выживанию клеток. Совместная экспрессия этих генов приводит к более агрессивному течению заболевания и ассоциируется с худшими клиническими исходами у пациентов с ДВККЛ. Антитела, используемые в процессе иммуногистохимического анализа, связываются с белками MYC и BCL2, которые присутствуют на клетках опухоли. Таким образом, окраска указывает на наличие и уровень экспрессии этих белков, позволяя диагностировать DEL фенотип заболевания[1]. Частота встречаемости DEL фенотипа среди GCB и ABC подтипов ДВККЛ варьирует по данным разных исследований и примерно составляет 20-30% и 30-50% соответственно[2,3].

Если выявляется ко-экспрессия *BCL2* и *BCL6* – является ли это DEL?

Нет. Определение DEL ДВККЛ включает в себя обязательную экспрессию гена *MYC*, без которой ко-экспрессия генов *BCL2* и *BCL6* не является клинически значимой.

Что такое double-hit лимфома (DHL)?

Так называется **вариант ДВККЛ или HGBL**, при котором клетки лимфомы имеют генетические аномалии (мутации или перестройки) в гене *MYC* и в генах *BCL2* или *BCL6* (*MYC+, BCL2/BCL6+*). Такой вариант традиционно относится к прогностически неблагоприятным. Пациенты с DHL демонстрируют агрессивное течение заболевания, высокую вероятность рецидивов, сравнительно низкие показатели выживаемости даже при интенсивной терапии и имеют худший прогноз, чем при DEL фенотипе. Для диагностики DHL варианта ДВККЛ используются цитогенетические и молекулярно-генетические методы, такие как FISH-анализ и ПЦР[4]. Частота встречаемости DHL составляет менее 10% всех случаев ДВККЛ[3].



UC – неклассифицированная лимфома
ABC – Activated B-cell подтип
GCB - Germinal center B-cell подтип
DEL - Double-expressor лимфома
DHL - Double-hit лимфома

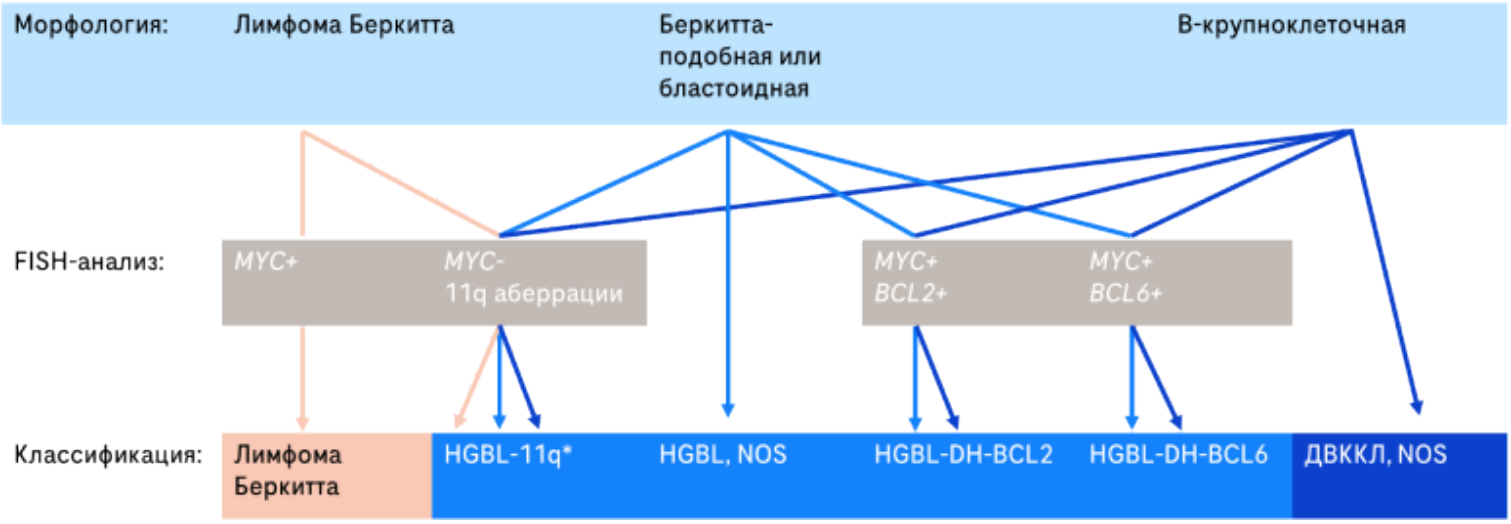
Примерно 1/3 случаев ДВККЛ имеют DEL фенотип, большинство из которых относятся к ABC-подтипу. Случаи DHL обычно, но не всегда попадают в группу DEL, но имеют GCB фенотип. Приблизительно 10-15% случаев лимфом остаются неклассифицированными[3,5].

Что такое triple-hit лимфома (THL)?

Так называется **генотип ДВККЛ или HGBL**, при котором клетки лимфомы имеют генетические аномалии (мутации или перестройки) одновременно в генах *MYC*, *BCL2* и *BCL6 (MYC+, BCL2+, BCL6+)*. Такой вариант относится к прогностически наиболее неблагоприятным. Для диагностики THL варианта используются цитогенетические и молекулярно-генетические методы, такие как FISH-анализ и ПЦР. Частота встречаемости THL составляет около 2% всех случаев ДВККЛ[6,7].

Что такое крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности (high-grade, HGBL)?

Это сборная группа высоко агрессивных и прогностически неблагоприятных подтипов В-клеточных лимфом, отличающихся по своим морфологическим, иммунофенотипическим и генетическим характеристикам[8]. Сюда включены опухоли с подобной лимфоме Беркитта или бластоидной морфологией, которые не могут быть отнесены к другим четко определенным вариантам лимфом, а также DHL/THL лимфомы. Согласно последним классификациям ВОЗ-HAEM5 и ICC выделяют HGBL с перестройками в генах *MYC* и *BCL2* (HGBL-DH-BCL2), HGBL с аберрациями в длинном плече 11 хромосомы без реанжировок в гене *MYC* (HGBL-11q) и HGBL, NOS (гетерогенная категория агрессивных зрелых В-клеточных лимфом с клетками среднего размера или бластоидными клетками, которые нельзя отнести к какой-либо другой определенной категории лимфом). К последней группе также можно отнести вариант с перестройками в генах *MYC* и *BCL6*[9,10].



* Название представлено согласно классификации ВОЗ 5-го пересмотра, по классификации ВОЗ 4-го пересмотра – «Лимфома, подобная лимфоме Беркитта с аберрацией 11q», по классификации ICC2022 – «В-клеточная крупноклеточная лимфома с аберрацией 11q». Согласно всем трем классификациям данный вариант лимфомы относится к категории агрессивных и высоко злокачественных.

Почему необходимо различать DEL и DHL/THL?

ДВККЛ с фенотипом DEL имеет другой более благоприятный прогноз по сравнению с DHL/THL, которые в настоящее время объединены в группу HGBL, отличающихся высоко агрессивным течением и требующей рассмотрения более интенсивных методов терапии.

Тип лимфомы	Экспрессия генов		Аномалии генов		
	MYC>40%	*BCL2*>50%	*MYC+*	*BCL2+*	*BCL6+*
DEL	+	+	+/-	+/-	+/-
DHL	+/-	+/-	+	+/+	
THL	+/-	+/-	+	+	+
HGBL-DH-BCL2	+/-	+/-	+	+	-
HGBL-DH-BCL6	+/-	+/-	+	-	+

Список литературы:

1. Hashmi AA, Iftikhar SN, Nargus G, et al. Double-Expressor Phenotype (BCL-2/c-MYC Co-expression) of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Its Clinicopathological Correlation. Cureus. ; 13(2): e13155. doi:10.7759/cureus.13155.
2. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 2018; 50(1): 74–87. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.006.
3. Friedberg JW. How I treat double-hit lymphoma. Blood. 2017; 130(5): 590–596. doi:10.1182/blood-2017-04-737320.
4. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. Cancer. 2018; 124(24): 4622–4632. doi:10.1002/cncr.31646.
5. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. The New England journal of medicine. 2021; 384(9): 842–858. doi:10.1056/NEJMra2027612.
6. Wang W, Hu S, Lu X, et al. Triple-hit B-cell Lymphoma With MYC, BCL2, and BCL6 Translocations/Rearrangements: Clinicopathologic Features of 11 Cases. The American Journal of Surgical Pathology. 2015; 39(8): 1132–1139. doi:10.1097/PAS.0000000000000434.

7. Pemmaraju N, Gill J, Gupta S, Krause JR. Triple-hit lymphoma. Proceedings (Baylor University. Medical Center). 2014; 27(2): 125–127.
8. Olszewski AJ, Kurt H, Evens AM. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS. Blood. 2022; 140(9): 943–954. doi:10.1182/blood.2020008374.
9. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022; 140(11): 1229–1253. doi:10.1182/blood.2022015851.
10. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7): 1720–1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.

M-RU-00017507 июнь 2024

© 2024 Roche Russia 15.11.2024