

Вы являетесь медицинским работником? Зарегистрируйтесь на портале для полного доступа к информации.

Зарегистрироваться

Double-expressor лимфома (DEL): понимание нужно для действия!



Бабичева Лали Галимовна

к.м.н., доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) с одновременной экспрессией белков MYC и BCL2 называется лимфомой с двойной экспрессией или Double-expressor лимфомой (DEL).

Что такое MYC и BCL2?

В норме MYC участвует в росте клеток, синтезе белка, метаболизме, репликации ДНК и формировании кровеносных сосудов (ангиогенезе). В то же время ген MYC, онкогенный фактор транскрипции, был признан одним из наиболее часто поражаемых генов при злокачественных новообразованиях человека, при этом примерно 70% всех злокачественных опухолей демонстрируют гиперэкспрессию белка MYC¹. Семейство MYC включает субпопуляции C-MYC, N-MYC, L-MYC, которые участвуют в патогенезе различных видов опухолей. Среди них гиперэкспрессия белка C-MYC связана именно с В-клеточной лимфомой². Ген MYC расположен на плече хромосомы 8q24, а соответствующие перестройки часто затрагивают и другие гены, его потенциальная роль в онкогенезе гемопоэтических клеток была впервые продемонстрирована в середине 1980-х годов. Лимфома Беркитта является первым известным примером MYC-индуцированного лимфомагенеза¹, понимание которого значительно расширилось за последнее десятилетие.

BCL-2 является центральным антиапоптотическим геном, который расположен на хромосоме 18q21, участвует в формировании резистентности к химиотерапии при неходжкинских лимфомах и широко изучается как прогностический биомаркер при ДВККЛ³. Примерно 47-58% случаев ДВККЛ демонстрируют гиперэкспрессию белка BCL2⁴.

Существует синергетический эффект ускорения прогрессирования лимфомы, когда одновременно активируются и MYC, и BCL2. То есть **MYC способствует клеточной пролиферации, а BCL2 блокирует клеточную гибель**⁵. Хромосомные перестройки могут приводить к нарушению регуляции MYC и BCL2, но той же цели могут способствовать и другие механизмы, такие как амплификации, мутации, активации сигнального пути ядерного фактора-кВ (NFkB)⁶ или микроРНК-зависимые механизмы⁷. Таким образом, только определение перестроек генов методом FISH для определения прогноза недостаточно, поскольку все вышеперечисленные причины, могут в конечном итоге, вызвать изменения в количестве белкового продукта.

Диагностика DEL

Иммуногистохимическое определение гиперэкспрессии белков MYC и BCL-2 является наиболее практичным, актуальным и репрезентативным методом. Это основано на концепции, согласно которой, механизмы, отличные от перестроек генов, ответственны за повышенную экспрессию белка в значительной доле случаев ДВККЛ⁸.

Иммуногистохимическая диагностика ДВККЛ включает тестирование с помощью стандартной панели антител: CD20, CD3, CD10, BCL6, MUM1, CD30 и Ki67. На основе известных алгоритмов, таких как алгоритм К. Нанс и соавт, ДВККЛ NOS подклассифицируется на GCB и non-GCB подтипы⁹. Что касается определения гиперэкспрессии MYC и BCL2: 40% для MYC и 50% для BCL2 были приняты за пороговые значения в соответствии с проведенными исследованиями¹⁰ (Рис 1,2).

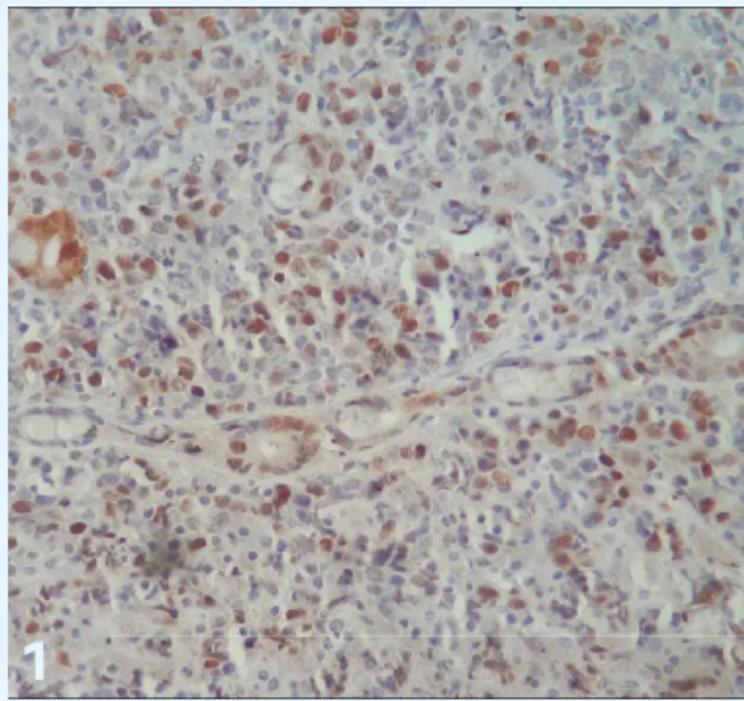


Рис. 1. Ядерная экспрессия С-МЫС примерно в 60% лимфоидных клеток ×400

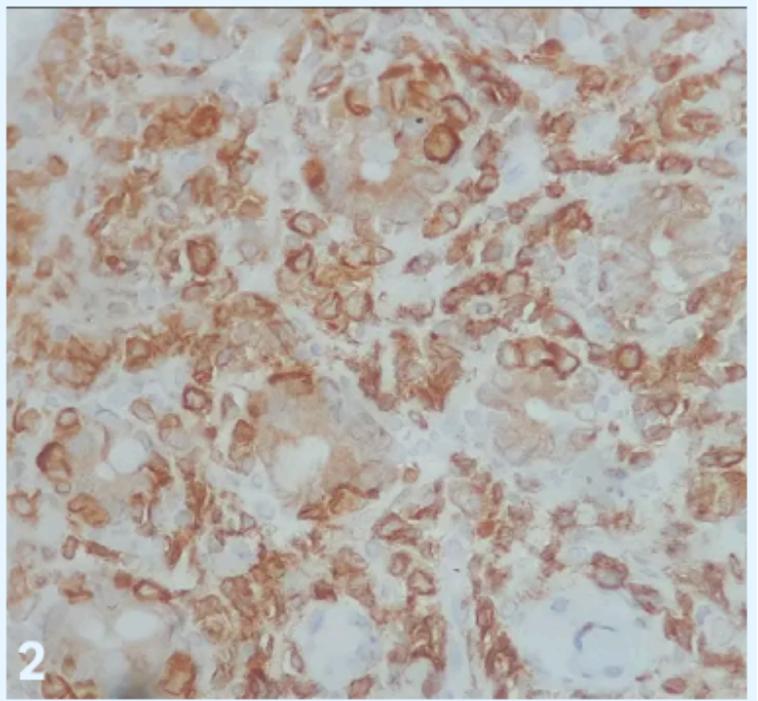


Рис. 2. BCL2 положителен в 70–80% клеток ×400

В отличие от double-hit (DH) лимфомы, лимфома с двойной экспрессией (DEL) не рассматривается как отдельный биологический вариант в текущей классификации ВОЗ. Оценку статуса двойной экспрессии лучше всего рассматривать как ценное дополнение к диагностике ДВККЛ NOS, которое может помочь идентифицировать потенциально агрессивные по течению случаи.

Double expressor (DEL) характеризуется ко-экспрессией генов MYC (>40%) и BCL2+ (>50%) и наблюдается у порядка 30% пациентов с ДВККЛ^{11,12}

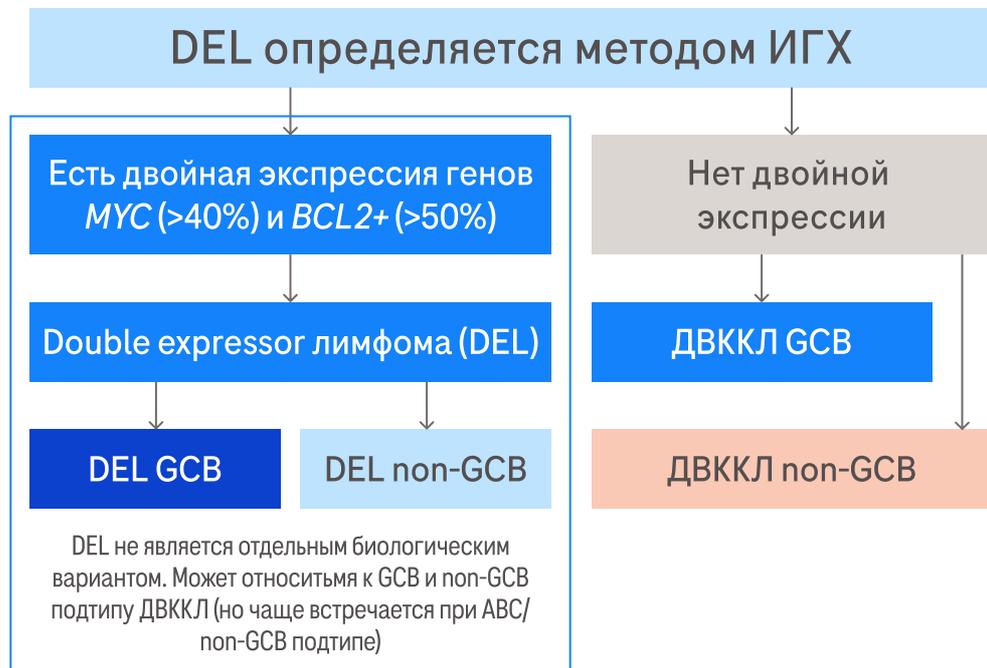
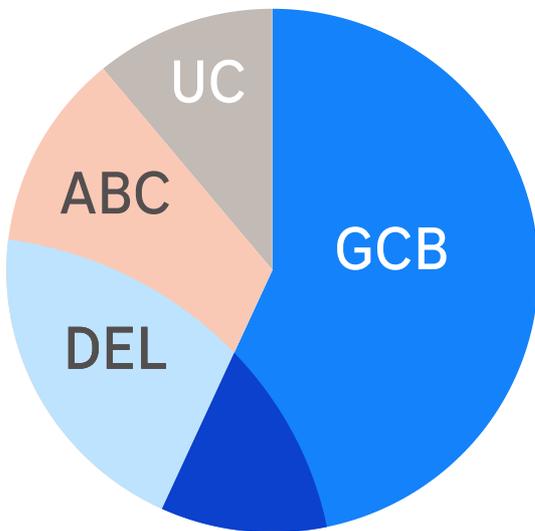


Рис 3. Рисунок с изменениями по Liu, Y.; Barta, S.K. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am. J. Hematol. 2019, 94, 604–616.

Клеточное происхождение опухоли: **ABC** - из активированных В-лимфоцитов; **GCB** - из герминального/зародышевого центра; **UC** - неклассифицируемый подтип

Double-hit (DH) лимфома и double-expressor лимфома, вероятно, взаимосвязаны, но это совершенно разные категории. У пациентов с двойной перестройкой генов MYC/BCL2 (double-hit) обычно наблюдается гиперэкспрессия данных белков и, следовательно, фенотип double-expressor лимфомы. Однако обратное утверждение не всегда верно: гиперэкспрессия белков при DEL не всегда связана с лежащей в основе двойной перестройкой.

Усложняет картину то, что **большинство ДН лимфом возникают при GCB-подтипе ДВККЛ, тогда как большинство DEL возникают при non-GCB-подтипе ДВККЛ**. Действительно, согласно результатам исследований и мета-анализов, сообщалось о гораздо более высокой распространенности ДВККЛ с двойной экспрессией - 20-30%¹³ по сравнению с распространенностью ДН лимфом: 6-14%¹².

Для диагностики ДН лимфомы требуется выявление транслокаций *MYC*(8q24) и *BCL2*(18q21), что обычно определяется методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). До сих пор не существует единого мнения о том, каким пациентам следует проводить FISH-тестирование. Некоторые учреждения рекомендуют FISH всем пациентам с ДВККЛ (стандартное тестирование), в то время как другие рекомендуют его только определенным пациентам (селективное тестирование) из-за высокой стоимости. В центрах, проводящих селективное тестирование, решения принимаются на основе клинико-патологических характеристик, включая экспрессию белков *MYC* и *BCL2*, уровень Ki-67 и подтип клеточного происхождения ДВККЛ (COO)¹⁴.

Куда делся BCL6?

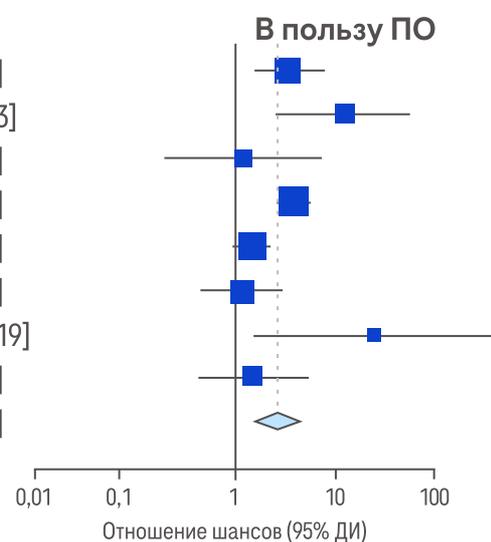
Ген *BCL6* подвергается перестройке примерно в 30% случаев ДВККЛ. При иммуногистохимическом окрашивании *BCL6* локализуется в ядре в виде микрогранул или диффузно. Сильная ядерная экспрессия *BCL6* наблюдается в основном в нормальных В-клетках зародышевого центра, в то время как В-клетки мантии и маргинальной зоны, а также плазматические клетки и предшественники В-клеток в костном мозге не экспрессируют *BCL6*. Эти иммунологические характеристики убедительно свидетельствуют о том, что *BCL6* может играть роль регулятора функций, связанных с зародышевым центром. По данным исследований, при ДВККЛ экспрессия *BCL6* не зависит от перестроек гена *BCL6* и не коррелирует с экспрессией других прогностических биомаркеров или индексом пролиферации¹⁵.

Риски, которые несет DEL

Многочисленные исследования показали, что статус двойной экспрессии является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении ответа на стандартные режимы химиотерапии.

Мета-анализ, включивший 41 исследование показал, что примерно 23% опухолей de novo ДВККЛ экспрессируют *MYC* и *BCL2* в количествах, превышающих указанные пороговые значения, а отсутствие совместной экспрессии *MYC* и *BCL2* связано с более высокой частотой достижения полных ремиссий при лечении по стандартной программе R-CHOP (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,55-4,67), что подтверждает клиническую значимость этого прогностического биомаркера¹⁶.

Источник	Событий	Итого	Событий	Итого	ОШ	95% ДИ
Green TM et al. 2012	117	131	38	54	3.52	[1.57; 7.87]
Xia B et al. 2015	39	42	9	18	13.00	[2.92; 57.93]
Takahashi H et al. 2016	25	30	8	10	1.25	[0.20; 7.74]
Ye Q et al. 2016	501	636	79	164	3.99	[2.78; 5.73]
Xu PP et al. 2016	239	298	123	170	1.55	[1.00; 2.40]
Teoh CS et al. 2018	22	36	20	35	1.18	[0.46; 3.04]
Mohammed AA et al. 2019	20	63	0	27	25.92	[1.51; 446.19]
Ting CY et al. 2019	24	46	5	12	1.53	[0.42; 5.52]
Итого		1282		490	2.69	[1.55; 4.67]
	Экспериментальная группа		Контрольная группа			



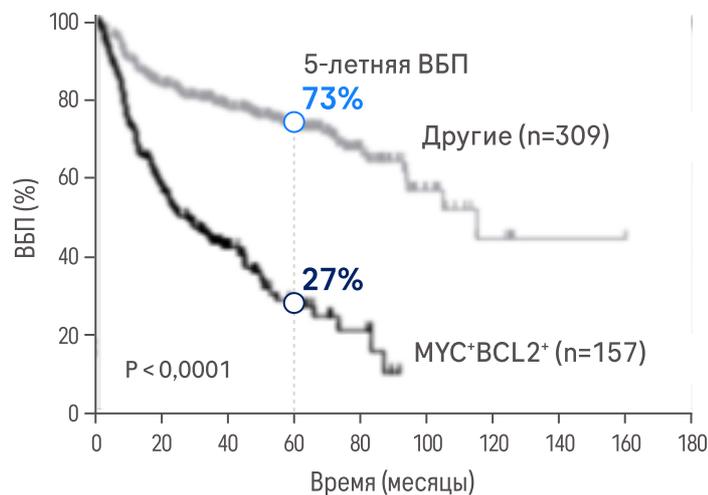
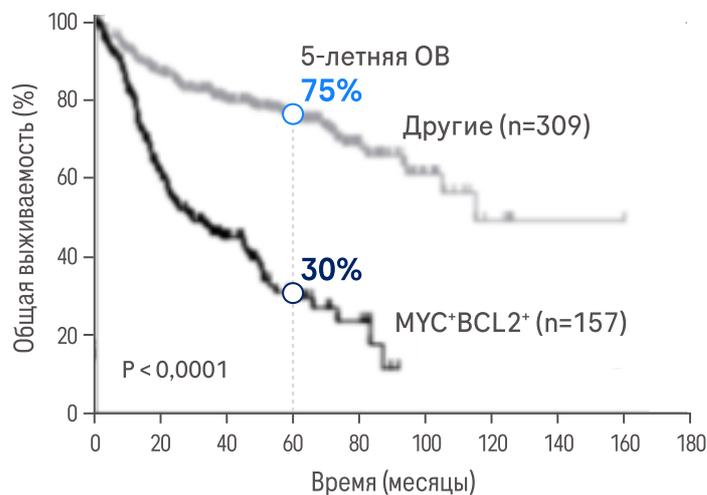
Гетерогенность: $I^2 = 22.13$ ($P = .002$), $I^2 = 68\%$

Рис 4. Полная ремиссия у пациентов, стратифицированных по статусу двойной экспрессии. Горизонтальная линия указывает на 95% доверительный интервал. В нижней части графика общее объединенное отношение шансов представлено пунктирной вертикальной линией. Сплошная вертикальная линия указывает на отсутствие эффекта.¹⁶

Кроме того, случаи со статусом двойной экспрессии продемонстрировали отличительные клинические особенности, такие как более пожилой возраст пациентов и распространенные стадии^{17,18}; высокий уровень ЛДГ¹⁹ и высокий индекс пролиферации Ki67²⁰, а также промежуточный и высокий риск раннего прогрессирования согласно международному прогностическому индексу²¹.

В исследовании S. Ну и соавт. сообщалось о значимом ухудшении выживаемости у 893 пациентов с DEL, получавших лечение по схеме R-CHOP: 5-летняя общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования не превышала 30%²².

7 из 10 пациентов с double expressor лимфомой (DEL) при терапии R-CHOP не пережили пятилетний рубеж²²



- ◆ В крупном анализе (R-CHOP Consortium, n=893) было показано, что ко-экспрессия генов *MYC* и *BCL2* (*DEL*) является неблагоприятным прогностическим фактором при ДВККЛ²²
- ◆ В случае выявления *DEL* прогноз для пациентов неблагоприятный вне зависимости от клеточного происхождения (GCB/non-GCB) и *ipr*^{18,22}

В исследовании III фазы GOYA сообщалось о более высокой частоте рецидивов с поражением ЦНС у пациентов с *DEL*, однако различия не достигли статистической значимости²³.

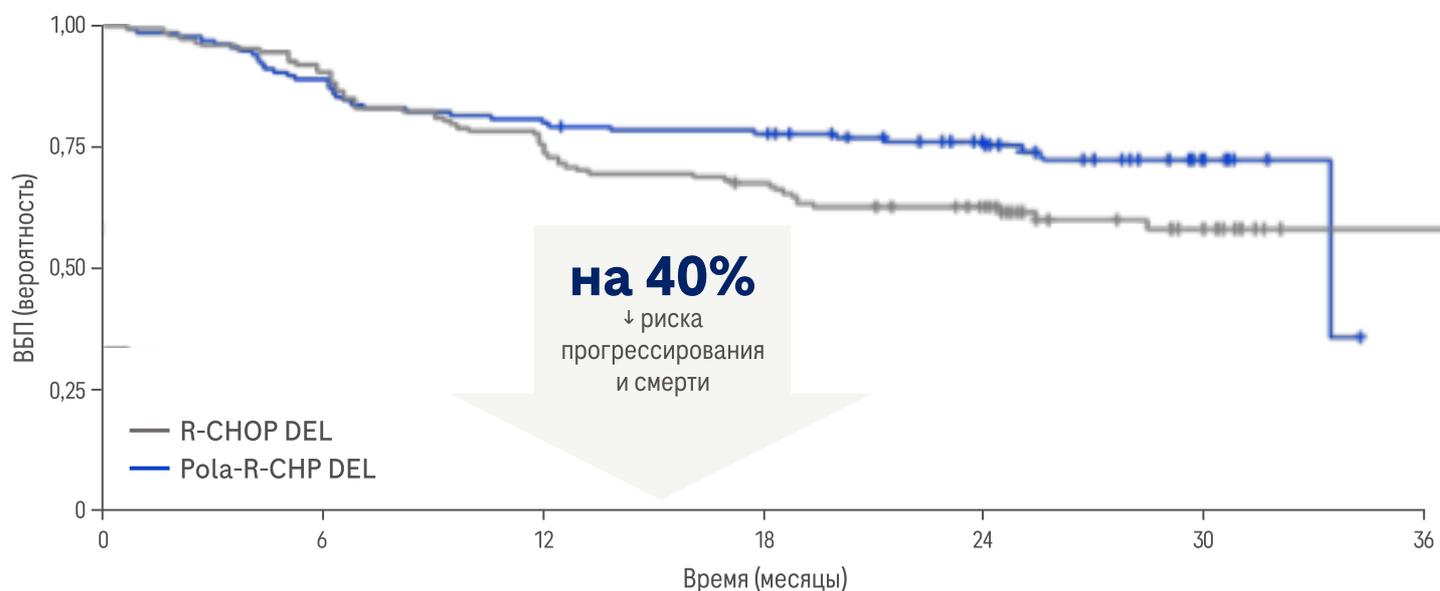
С целью преодоления негативного влияния коэкспрессии белков *MYC/BCL2* при ДВККЛ, было проведено множество исследований, в которых оценивались возможности интенсификации индукционной терапии: в том числе режима R-EPOCH^{24,25}; изучались дозоинтенсивные режимы R-hyper-CVAD и DA-R- EPOCH²⁶.

Возможность и целесообразность консолидации эффекта с помощью высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток (аутоТГСК) при DE ДВККЛ и DHL остается спорной из-за ограниченного количества доступных данных и противоречивых результатов. В исследовании SWOG S9704 DE ДВККЛ была связана с тенденцией к снижению выживаемости без прогрессирования (ВБП) при проведении аутоТГСК, но различия не достигли статистической значимости из-за небольшого размера выборки²⁷.

Перспективы смены парадигмы терапии пациентов с DEL

Впервые за 20 лет интенсивных попыток улучшения результатов терапии пациентов с ДВККЛ удалось продемонстрировать увеличение выживаемости без прогрессирования в **исследовании POLARIX**. Это двойное слепое плацебо-контролируемое международное исследование III фазы, в котором пациенты с впервые выявленной ДВККЛ с промежуточным и высоким риском раннего прогрессирования по МПИ (2-5 баллов) были рандомизированы 1:1 для получения 6 циклов R-CHOP или Pola-R-CHP (замена винкристина на полатузумаб ведотин) плюс 2 дополнительных цикла ритуксимаба²⁸. Проведен субанализ, включивший 290 пациентов с иммуногистохимической гиперэкспрессией белков *MYC* и *BCL2* ($\geq 50\%$ для *BCL2* / $\geq 40\%$ для *MYC*). Многофакторный анализ подтвердил пользу использования режима Pola-R-CHP у пациентов с *DEL*, который позволил снизить риск прогрессирования и смерти на 40% в сравнении со стандартным режимом R-CHOP в этой сложной популяции²⁹.

Полатузумаб ведотин в комбинации с R-CHP показал значимое преимущество над R-CHOP у пациентов с double expressor лимфомой в 1 линии терапии



Совокупная доля статуса двойной экспрессии белков MYC / BCL2 среди пациентов с de novo ДВККЛ составляет около 30%. В настоящее время отсутствует стандарт терапии DEL, при этом известно, что применение режима R-CHOP связано с заведомо неблагоприятным исходом. Замена винкристина в режиме R-CHOP на иммуноконъюгат антитело-лекарственное средство – **полатузумаб ведотин (режим Pola-R-CHP)** продемонстрировал обнадеживающую эффективность у пациентов с двойной экспрессией MYC / BCL2 (DEL), обусловив перспективы смены обобщенной парадигмы терапии ДВККЛ на риск-адаптированные стратегии.

Список литературы:

1. Klapproth K, Wirth T. Advances in the understanding of MYC-induced lymphomagenesis. *Br J Haematol.* 2010;149:484-497
2. Zhao, X. F. et al. C-MYC rearrangements are frequent in aggressive mature B-Cell lymphoma with atypical morphology. *Int J Clin Exp Pathol* 1, 65-74 (2008)
3. Iqbal J, Neppalli VT, Wright G, Dave BJ, Horsman DE, Rosenwald A, Lynch J, Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. BCL2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:961-968.
4. Vaidya, R. & Witzig, T. E. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 25, 2124 (2014)
5. Rd, S. A., Young, R. M. & Staudt, L. M. Pathogenesis of human B cell lymphomas. *Annual Review of Immunology* 30, 565 (2012)
6. Young, R. M., Rd, S. A., Phelan, J. D. & Staudt, L. M. B-Cell Receptor Signaling in Diffuse Large B-Cell lymphoma. *Seminars in Hematology* 52, 77 (2015)
7. Onnis, A. et al. Alteration of MicroRNAs Regulated by c-Myc in Burkitt Lymphoma. *Plos One* 5, 69-69 (2010)
8. Xia B, Zhang L, Guo SQ, Li XW, Qu FL, Zhao HF, Zhang LY, Sun BC, You J, Zhang YZ. Coexpression of MYC and BCL-2 predicts prognosis in primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2015 Feb 28;21(8):2433-42. doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2433. PMID: 25741152; PMCID: PMC4342921
9. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103(1):275-282. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.
10. Ananthamurthy, Anuradha. An immunohistochemical study of double-expressor lymphomas and its correlation with cell of origin. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 19(Suppl 1):p S145-S148, | DOI: 10.4103/jcrt.jcrt_587_21
11. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):842-858. doi: 10.1056/NEJMra2027612
12. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2019 May;94(5):604-616. doi: 10.1002/ajh.25460
13. Riedell, P.A.; Smith, S.M. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer* 2018, 124, 4622-4632
14. Ma Z, Niu J, Cao Y, Pang X, Cui W, Zhang W, Li X. Clinical significance of 'double-hit' and 'double-expression' lymphomas. *J Clin Pathol.* 2020;73(3):126-38. Merron B, Davies A. Double hit lymphoma: How do we define it and how do we treat it? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018;31(3):233-40
15. B Falini, M Fizzotti, S Pileri, A Liso, L Pasqualucci, L Flenghi. Bcl-6 protein expression in normal and neoplastic lymphoid tissues. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* (1997-01-01) PMID9209651
16. Hwang J, Suh C, Kim K, Kim H, Kim AI, Craig JW, Chen KX, Roberson J, Guenette JP, Huang RY. The Incidence and Treatment Response of Double Expression of MYC and BCL2 in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 5;13(13):3369. doi: 10.3390/cancers13133369
17. Johnson, N.A.; Slack, G.W.; Savage, K.J.; Connors, J.M.; Ben-Neriah, S.; Rogic, S.; Scott, D.W.; Tan, K.L.; Steidl, C.; Sehn, L.H.; et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2012, 30, 3452-3459

18. Ye, Q.; Xu-Monette, Z.Y.; Tzankov, A.; Deng, L.; Wang, X.; Manyam, G.C.; Visco, C.; Montes-Moreno, S.; Zhang, L.; Dybkaer, K.; et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget* 2016, 7, 2401–2416.
19. Peña, C.; Villegas, P.; Cabrera, M.E. Double or triple-expressor lymphomas: Prognostic impact of immunohistochemistry in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2020, 42, 192–193
20. Wawire, J.; Sayed, S.; Molloo, Z.; Sohani, A.R. Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Kenya: MYC, BCL2, and the Cell of Origin. *J. Glob. Oncol.* 2019, 5, 1–8
21. Han, B.; Kim, S.; Koh, J.; Yim, J.; Lee, C.; Heo, D.S.; Kim, T.M.; Paik, J.H.; Jeon, Y.K. Immunophenotypic Landscape and Prognosis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma with MYC/BCL2 Double Expression: An Analysis of A Prospectively Immunoprofiled Cohort. *Cancers* 2020, 12, 3305.
22. Hu, S.; Xu-Monette, Z.Y.; Tzankov, A.; Green, T.; Wu, L.; Balasubramanyam, A.; Liu, W.M.; Visco, C.; Li, Y.; Miranda, R.N.; et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: A report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013, 121, 4021–4031
23. Klanova, M.; Sehn, L.H.; Bence-Bruckler, I.; Cavallo, F.; Jin, J.; Martelli, M.; Stewart, D.; Vitolo, U.; Zaja, F.; Zhang, Q.; et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood* 2019, 133, 919–926.
24. Sesques, P. & Johnson, N. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Blood* 129, 280–288 (2017).
25. Howlett, C. et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Haematology* 170, 504 (2015).
26. Dunleavy, K., Fanale, M. & Lacasce, A. Preliminary report of a multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R in MYC-rearranged aggressive B-cell lymphoma. *Blood* 124 (2014)
27. Puvvada, S. D. et al. Outcomes of MYC-associated lymphomas after R-CHOP with and without consolidative autologous stem cell transplant: subset analysis of randomized trial intergroup SWOG S9704. *British Journal of Haematology* 174, 686 (2016)
28. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, Herbaux C, Burke JM, Matasar M, Rai S, Izutsu K, Mehta-Shah N, Oberic L, Chauchet A, Jurczak W, Song Y, Greil R, Mykhalska L, Bergua-Burgués JM, Cheung MC, Pinto A, Shin HJ, Hapgood G, Munhoz E, Abrisqueta P, Gau JP, Hirata J, Jiang Y, Yan M, Lee C, Flowers CR, Salles G. Polatumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):351-363. doi: 10.1056/NEJMoa2115304
29. Franck Morschhauser et al. Presented at the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting | June 3–7, 2022, P7517

M-RU-00018785 ноябрь 2024

© 2024 Roche Russia 05.12.2024