

## Современная классификация диффузной В-крупноклеточной лимфомы в реальной клинической практике



**Лучинин Александр Сергеевич**

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

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – наиболее распространенная разновидность неходжкинских лимфом (НХЛ), на долю которой приходится около 30% всех клинических наблюдений<sup>1</sup>. Классификация ДВККЛ постоянно совершенствуется и обновляется, исходя из новых исследовательских данных в отношении биологии, патофизиологии и прогноза данного гетерогенного заболевания. Самым часто встречающимся вариантом В-крупноклеточных лимфом является так называемая **ДВККЛ, NOS** (not otherwise specified – неспецифированная), которая дополнительно имеет ряд подтипов, ассоциированных с различным прогнозом и клиническим течением. Ниже в формате вопрос-ответ рассматриваются основные тезисы, связанные с данной темой.

### Какие критерии лежат в основе субклассификации ДВККЛ, NOS?

Подтипы ДВККЛ, NOS выделяются на основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических критериев.

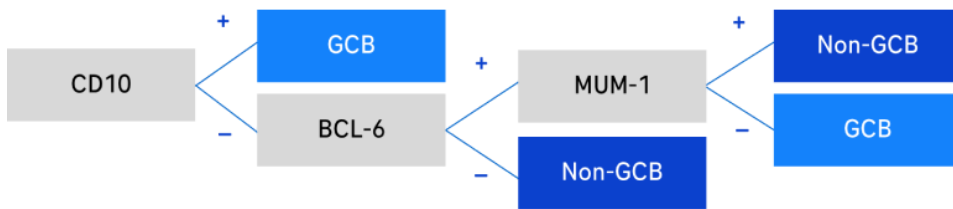
### Какие существуют морфологические подтипы ДВККЛ, NOS?

По морфологии ДВККЛ NOS можно разделить на центробластный, иммунобластный, анапластический наиболее частые варианты. При этом, центробластный подтип, составляющий около 80% случаев, является самым распространенным<sup>1</sup>.

### Какие существуют подтипы ДВККЛ, NOS в зависимости от клеточного происхождения (cell-of-origin, COO)?

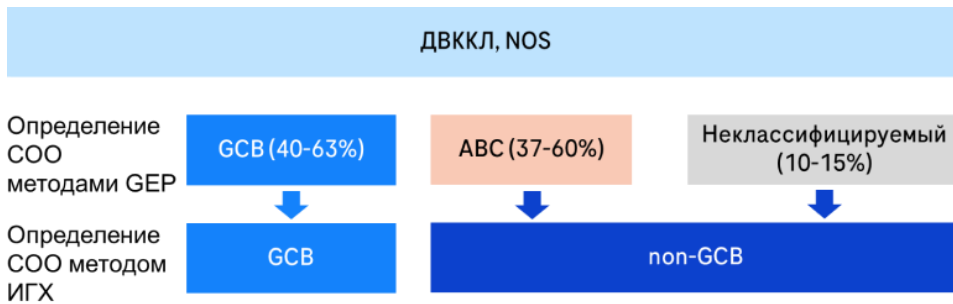
Согласно рекомендациям международного консенсуса (ICC 2022) и рабочей группы ВОЗ-НАЕМ COO подтипы следует определять всем пациентам с ДВККЛ в рутинной клинической практике, используя иммуногистохимический метод (ИГХ) или по профилю экспрессии генов (GEP) путем секвенирования (ПЦР или NGS)<sup>2,3</sup>.

На основании экспрессии 3-х иммуногистохимических маркеров (CD10, BCL6 и MUM1), используя алгоритм Ханса, ДВККЛ можно разделить на два подтипа - с фенотипом клеток герминального центра (GCB) и активированных В-клеток (non-GCB). Опухоли с экспрессией CD10, а также CD10-, но BCL6+ и MUM1-, относятся к лимфомам с GCB фенотипом. Все другие относятся к non-GCB подтипу.



Алгоритм Ханса для иммуногистохимической классификации подтипов ДВККЛ

При использовании методов GEP ДВККЛ делится на 2 подтипа GCB и ABC, а в 10-15% случаев подтип остается неклассифицируемым<sup>4-6</sup>. При этом частота встречаемости GCB и ABC-подтипов варьирует в разных популяциях с небольшим преобладанием GCB (40-63% и 37-60% соответственно)<sup>6, 7</sup>.



## Какие еще встречаются варианты ДВККЛ, помимо ДВККЛ, NOS?

Согласно современным классификациям ICC 2022 и рабочей группы ВОЗ-НАЕМ помимо ДВККЛ, NOS существуют множество других **более редких** вариантов ДВККЛ, определяющими диагностическими критериями которых являются анатомическая локализация, связь со специфическими вирусами или воспалением<sup>8,9</sup>. В настоящее время мы вынуждены ориентироваться на 3 существующие классификации, которые имеют некоторые различия (см. таблицу ниже). Классификации ВОЗ-НАЕМ и ICC разрабатывались независимыми группами экспертов, в то же время ВОЗ-НАЕМ 5-го пересмотра от 2022 года пока не получила окончательного утверждения.

**Соответствие вариантов В-клеточных крупноклеточных лимфом в ВОЗ-НАЕМ4, 5 и Международной консенсусной классификации (ICC 2022); адаптировано<sup>8</sup>**

| ВОЗ-НАЕМ4  | ВОЗ-НАЕМ5   | ICC 2022   |
|--|---|--|
| ДВККЛ NOS<br>• Подтип GCB<br>• Подтип ABC  | ДВККЛ NOS<br>• Подтип GCB<br>• Подтип ABC   | ДВККЛ NOS<br>• Подтип GCB<br>• Подтип ABC  |
| Лимфома, подобная лимфоме Беркитта, с абберацией 11q   | В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с абберацией 11q  | В-клеточная крупноклеточная лимфома с абберацией 11q (предварительная категория)   |
| В-клеточная крупноклеточная лимфома с перестройкой <i>IRF4</i>   | В-клеточная крупноклеточная лимфома с перестройкой <i>IRF4</i>  | В-клеточная крупноклеточная лимфома с перестройкой <i>IRF4</i>   |
| Нодальная лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоцитов (не включена в эту категорию; см. лимфома Ходжкина)  | Нодальная лимфома Ходжкина с преобладанием лимфоцитов (не включена в эту категорию; см. лимфома Ходжкина)   | Нодальная В-клеточная лимфома с преобладанием лимфоцитов   |
| В-клеточная крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами<br>• Первичная ДВККЛ ЦНС<br>• Не рассматривался как отдельный вариант<br>• Относилась к первичной ДВККЛ ЦНС<br>• Первичная кожная ДВККЛ, leg type | В-клеточная крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами<br>• Первичная В-клеточная крупноклеточная лимфома иммуно-привилегированных зон<br>• Первичная В-клеточная крупноклеточная лимфома ЦНС<br>• Первичная В-клеточная крупноклеточная лимфома яичка<br>• Первичная витреоретинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома<br>• Первичная кожная ДВККЛ, leg type | В-клеточная крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами<br>• Первичная ДВККЛ ЦНС<br>• Первичная ДВККЛ яичка<br>• Включена в первичную ДВККЛ ЦНС<br>• Первичная кожная ДВККЛ, leg type |
| Внутрисосудистая В-клеточная крупноклеточная лимфома   | Внутрисосудистая В-клеточная крупноклеточная лимфома  | Внутрисосудистая В-клеточная крупноклеточная лимфома   |
| Не рассматривался как отдельный вариант  | Крупноклеточная лимфома, связанная с перегрузкой жидкостью  | HHV8 и EBV-негативная первичная выпотная лимфома   |
| Мукокутанная язва, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр   | Мукокутанная язва, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр (не включена в эту категорию; см. лимфоидные опухоли, связанные с иммунодефицитом и нарушением регуляции)  | Мукокутанная язва, ассоциированная с вирусом Эпштейна-Барр   |
| EBV-позитивная диффузная крупноклеточная лимфома, NOS  | EBV-позитивная диффузная крупноклеточная лимфома  | EBV-позитивная диффузная крупноклеточная лимфома, NOS  |
| ДВККЛ, связанная с хроническим воспалением   | ДВККЛ, связанная с хроническим воспалением  | ДВККЛ, связанная с хроническим воспалением   |
| Подтип ДВККЛ, связанной с хроническим воспалением  | Фибрин-ассоциированная крупноклеточная В-клеточная лимфома  | Фибрин-ассоциированная В-клеточная крупноклеточная лимфома (подтип ДВККЛ, связанный с хроническим воспалением)   |
| Лимфоматоидный гранулематоз  | Лимфоматоидный гранулематоз   | Лимфоматоидный гранулематоз  |
| Не рассматривалась как отдельный вариант   | Не рассматривалась как отдельный вариант  | EBV+ полиморфное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, NOS (предварительная категория)   |
| ALK+ крупноклеточная В-клеточная лимфома   | ALK+ крупноклеточная В-клеточная лимфома  | ALK+ крупноклеточная В-клеточная лимфома   |
| Плазмобластная лимфома   | Плазмобластная лимфома  | Плазмобластная лимфома   |
| HGBL с реаранжировками <i>MYC</i> и <i>BCL2</i> и/или <i>BCL6</i>  | ДВККЛ/HGBL с реаранжировками <i>MYC</i> и <i>BCL2</i>   | HGBL с реаранжировками <i>MYC</i> и <i>BCL2</i>  |
| Не рассматривалась как отдельный вариант   | Не рассматривалась как отдельный вариант  | HGBL с реаранжировками <i>MYC</i> и <i>BCL6</i> (предварительная категория)  |
| HGBL, NOS  | HGBL, NOS   | HGBL, NOS  |
| ПМВКЛ  | ПМВКЛ   | ПМВКЛ  |
| В-клеточная лимфома неклассифицируемая с характеристиками, промежуточными между ДВККЛ и классической лимфомой Ходжкина   | Медиастинальная лимфома серой зоны  | Медиастинальная лимфома серой зоны   |

Абсолютно новым вариантом ДВККЛ, согласно последним изменениям в классификации, является крупноклеточная лимфома высокой степени злокачественности (**high-grade, HGBL**), в которую, в частности, включены подтипы ДВККЛ с перестройками в генах *MYC*, *BCL2* и *BCL6*<sup>2,3</sup>.

## Что такое молекулярная классификация ДВККЛ?

ДВККЛ – генетически гетерогенное заболевание. Несколько независимых исследований показали, что ДВККЛ можно разделить на различные кластеры на основе молекулярно-генетических сигнатур. Такая классификация позволяет проводить более тонкую стратификацию риска больных и может представлять интерес для разработки персонализированных методов лечения в будущем. Наиболее известной из молекулярных классификаций ДВККЛ является LymphGen<sup>10</sup>.

### Список литературы:

1. Mamgain G, Singh PK, Patra P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022; 11(8): 4151. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc\_2432\_21.
2. 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.
3. 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.
4. Yan W-H, Jiang X-N, Wang W-G, et al. Cell-of-Origin Subtyping of Diffuse Large B-Cell Lymphoma by Using a qPCR-based Gene Expression Assay on Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissues. *Frontiers in Oncology*. 2020; 10: 803. doi:10.3389/fonc.2020.00803.
5. Scott DW, Wright GW, Williams PM, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood*. 2014; 123(8): 1214–1217. doi:10.1182/blood-2013-11-536433.
6. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2021; 384(9): 842–858. doi:10.1056/NEJMra2027612.
7. Nowakowski GS, Chiappella A, Witzig TE, et al. Variable global distribution of cell-of-origin from the ROBUST phase III study in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2020; 105(2): e72–e75. doi:10.3324/haematol.2019.220475.
8. Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia*. 2023; 37(1): 18–34. doi:10.1038/s41375-022-01764-1.
9. Babicheva LG, Poddubnaya IV. Heterogeneous diffuse large B-cell lymphoma: accurate diagnosis as a key to successful therapy. A review. *Journal of Modern Oncology*. 2023; 25(2): 168–177. doi:10.26442/18151434.2023.2.202237.
10. de Leval L, Alizadeh AA, Bergsagel PL, et al. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms. *Blood*. 2022; 140(21): 2193–2227. doi:10.1182/blood.2022015854.
11. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 Jan 1;103(1):275-82. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545. Epub 2003 Sep 22