

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома NOS

Главное о самом распространенном варианте



Введение

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) – наиболее распространенный вид неходжкинских лимфом взрослых (около 30%). Ежегодно в мире диагностируется примерно 150 000 новых случаев ДВККЛ. Это заболевание характеризуется значительной фенотипической и генетической гетерогенностью¹.

Термин "Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома неспецифицированная (ДВККЛ not otherwise specified, сокр. NOS)" был введен в классификацию лимфоидных новообразований ВОЗ в 2016 году и означает вариант ДВККЛ, который не относится ни к одному из других обособленных вариантов заболевания, ранее выделенных на основании строгих морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических критериев. **ДВККЛ NOS – наиболее распространенный тип ДВККЛ (80–85% всех случаев).** В 5-м издании классификации лимфоидных новообразований ВОЗ 2022 года, термин ДВККЛ NOS сохраняется². В отечественной литературе можно встретить альтернативное название – **ДВККЛ БДУ** (без дополнительных уточнений).

Благодаря анализу профиля экспрессии генов (GEP) удалось выделить как минимум три основных молекулярных подтипа ДВККЛ NOS, в зависимости от клеточного происхождения:

- ◆ ДВККЛ из активированных В-клеток (ABC или non-GCB)
- ◆ ДВККЛ из В-клеток герминального центра (GCB)
- ◆ Неклассифицируемый подтип

Каждый из этих подтипов обладает уникальными клиническими, биологическими и генетическими характеристиками. Клеточное происхождение подтипов ДВККЛ NOS коррелирует с разной чувствительностью к химиотерапии и таргетным препаратам. Вероятно, это обусловлено тем, что среди подтипов ДВККЛ NOS закономерно существуют различные генные мутации. Пациенты с ABC подтипом и с мутациями в генах MYD88, CD79B и NOTCH1, так же как пациенты с GCB подтипом и мутациями EZH2 и транслокациями BCL-2 ассоциируются с худшим прогнозом течения заболевания. К прогностически неблагоприятной группе также относится В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, объединяющая в себе варианты с перестройками в генах MYC, BCL-2 (~20%) и/или BCL-6 (~14%). В частности, из-за генетических и биологических различий между ABC и GCB подтипами ДВККЛ NOS, пациенты с ABC имеют худший прогноз, чем пациенты с GCB подтипом при использовании стандартных режимов в качестве первой линии терапии³.

Диагностика ДВККЛ NOS

Морфологический анализ

Морфологический анализ является базовым методом диагностики неходжкинских лимфом, включая ДВККЛ NOS и требует проведения биопсии лимфатического узла или пораженного органа с экспертной оценкой гематопатологом. Морфологическая картина ДВККЛ NOS достаточна гетерогенная. Центробластический подтип (около 80% случаев) характеризуется клетками с круглыми или овальными ядрами, везикулярным хроматином, переменным количеством цитоплазмы и небольшими нуклеолами, обычно прилегающими к ядерной мембране. Иммунобластный подтип составляет около 10% случаев и характеризуется преобладанием (>90%) крупных иммунобластов с умеренной или обильной базофильной цитоплазмой и правильными ядрами с одной центрально расположенной нуклеолой. Анапластический подтип встречается реже других морфологических вариантов (~3%) и обычно состоит из заметных неправильных, плеоморфных или причудливых ядер с умеренным или обильным количеством цитоплазмы. Эти клетки могут имитировать клетки Рид-Штернберга при лимфоме Ходжкина, другие лимфомы с атипичными крупными клетками (например, анапластическую крупноклеточную лимфому) или недифференцированные карциномы. Этот вариант часто характеризуется экспрессией CD30 и мутациями в гене TP53. Описаны и другие, менее частые (<1%) варианты, имитирующие карциномы или саркомы⁴.

Иммуногистохимический анализ (ИГХ)

Согласно классификациям ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной ткани 2017 и 2022 годов, ИГХ остается важным методом диагностики и стратификации больных ДВККЛ, при этом эксперты ВОЗ в основном ориентируются на алгоритм Ханса. Диагностические критерии Ханса примерно на 80% совпадают с критериями определения ABC/GCB подтипов ДВККЛ на основе GEP. Еще одна важная роль ИГХ – оценка прогноза течения заболевания, особенно у больных с двойной экспрессией генов MYC (≥40%) и BCL-2 (≥50%) (double-expressor лимфома, DEL)^{5,6}.

Несмотря на то, что точность ИГХ-диагностики ставится под сомнение, поскольку на результат влияет изменение интенсивности окрашивания, чего нет при GEP, с помощью данного метода можно оценить степень опухолевой инфильтрации, микроокружение, экспрессию онкогенов и генов-супрессоров опухоли. Однако, поскольку интерпретация результатов ИГХ зависит от конкретного гематопатолога, ее трудно использовать в качестве единственного критерия для диагностики заболевания и с появлением геномики значение ИГХ постепенно ослабевает.

Молекулярно-генетический анализ

Молекулярная диагностика и классификация ДВККЛ также требует проведения биопсии лимфатического узла или пораженного органа. Соматические мутации вариабельных участков иммуноглобулинов являются характерными находками в опухолевых клетках при GCB-подтипе. BCL-6 и CD10 также являются маркерами В-клеток герминального центра, а IRF4/MUM1 экспрессируется в основном на поздней стадии дифференцировки плазматических и В-клеток и являются признаками non-GCB подтипа. IRF4 транзиторно экспрессируется при активации нормальных лимфоцитов и участвует в пролиферативном ответе В-клеток после активации антигеном. Диагноз ДВККЛ NOS GCB-подтип может быть поставлен при CD10+ / CD10-, BCL-6+ и IRF4/MUM1-. Остальные случаи относятся к non-GCB (ABC) подтипу¹.

С помощью FISH (fluorescence in situ hybridization - флуоресцентная гибридизация in situ) можно определить отсутствие или наличие реаранжировок генов MYC, BCL-2 и BCL-6, что позволяет выявить **high grade лимфому (HGBL)** и подобрать более интенсивные схемы терапии. Важно отметить, что **double expressor лимфома относится к ДВККЛ NOS, а HGBL – нет.**

Другие методы диагностики

Биопсия костного мозга (трепанобиопсия) остается важным методом вспомогательной диагностики ДВККЛ, с помощью которого также проводится стадирование по шкале Ann Arbor⁷.

Метод позитронно-эмиссионной томографии в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), сочетающий в себе преимущества ПЭТ и КТ с контрастным усилением, должен быть рекомендован всем пациентам с ДВККЛ как для диагностики, так и для оценки эффективности терапии. Важно, что этот метод является более чувствительным и специфичным, чем стандартная КТ с контрастным усилением⁸.

Полезные материалы:

- ◆ ДВККЛ - заболевание "одного выстрела" 558 KB
- ◆ Алгоритм стратегии риск-адаптированной терапии 1 линии ДВККЛ в схеме 293 KB

Вам может быть интересно:



Современная классификация диффузной В-крупноклеточной лимфомы в реальной клинической практике

➤ Больше



Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: через гетерогенность к верному диагнозу

➤ Больше



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

➤ Больше



Первая линия терапии ДВККЛ: от единого стандарта к риск-адаптированной стратегии

➤ Больше

Принципы терапии ДВККЛ NOS (1 линия)

За последние десятилетия улучшение методов диагностики привело к уточнению классификации ДВККЛ и разработке новых терапевтических стратегий. Продолжающиеся исследования направлены на более глубокое понимание генетических нарушений при ДВККЛ и разработку персонализированных подходов к лечению⁹.

Риск-адаптированная терапия ДВККЛ NOS

Риск-адаптированная терапия опирается на определении первоначального профиля риска прогрессирования больных ДВККЛ NOS, например, с использованием международного прогностического индекса (IPI), а также учитывает их коморбидность. Пациенты с ДВККЛ NOS низкого риска (IPI <2), получающие терапию стандартными режимами, имеют благоприятный прогноз⁹. **Для пациентов промежуточного и высокого риска представляется целесообразным использование режима с иммуноконъюгатом**^{9,10}. Альтернативным подходом у молодых больных может являться применение эскалированной и высокодозной химиотерапии¹¹.

Наличие двойной экспрессии генов *MYC* и *BCL-2* (DEL) является отдельным маркером неблагоприятного прогноза течения ДВКЛ NOS независимо от клеточного происхождения и IPI¹². Стандарт терапии для таких пациентов не определен, по результатам разных исследований преимуществ в терапии у данных пациентов были получены при использовании высокодозной химиотерапии и режима с иммуноконъюгатом^{13,14}.

Список литературы:

1. Shi Y, Xu Y, Shen H, et al. Advances in biology, diagnosis and treatment of DLBCL. *Annals of Hematology*. 2024. doi:10.1007/s00277-024-05880-z. doi:10.1007/s00277-024-05880-z.
2. 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.
3. 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.
4. Insuasti-Beltran G, Hsi ED, Insuasti-Beltran G, Hsi ED. Diffuse Large B-Cell Lymphomas: From Morphology to Genomic Profiling. *IntechOpen*. 2022. doi:10.5772/intechopen.108112. doi:10.5772/intechopen.108112.
5. Reber R, Banz Y, Garanvölgyi E, et al. Determination of the molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphomas using immunohistochemistry. *Swiss Medical Weekly*. 2013; 143(1516): w13748–w13748. doi:10.4414/smw.2013.13748.
6. 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.
7. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005; 55(6): 368–376. doi:10.3322/canjclin.55.6.368.
8. Barrington SF, Mikhaeel NG. PET Scans for Staging and Restaging in Diffuse Large B-Cell and Follicular Lymphomas. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2016; 11: 185–195. doi:10.1007/s11899-016-0318-1.
9. Melchardt T, Egle A, Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open*. 2023. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100750. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100750.
10. Tavakkoli M, Barta SK. 2024 Update: Advances in the risk stratification and management of large B-cell lymphoma. *American Journal of Hematology*. 2023; 98(11): 1791–1805. doi:10.1002/ajh.27075.
11. Fox CP, Chaganti S, McIlroy G, et al. The management of newly diagnosed large B-cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology*. 2024; 204(4): 1178–1192. doi:10.1111/bjh.19273.
12. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, 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(20): 4021–4031. doi:10.1182/blood-2012-10-460063.
13. Doderio A, Guidetti A, Tucci A, et al. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab improves the clinical outcome of young patients affected by double expressor diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2019; 33(4): 1047–1051. doi:10.1038/s41375-018-0320-9.
14. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2022; 386(4): 351–363. doi:10.1056/NEJMoa2115304.

M-RU-00018529 сентябрь 2024

© 2024 Roche Russia 26.09.2024