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 гетерогенностью[1].

Термин «Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома неспецифированная (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 лимфопролиферативных новообразований ВОЗ 2022 года, термин ДВККЛ NOS сохраняется[2]. 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 терапии[3].

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 достаточная 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 Рида-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 саркомы[4].

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) подтипу[1].

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 Arbor[7].

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 усилением[8].

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 лечению[9].

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 прогноз[9]. **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 химиотерапии[11].

Наличие двойной экспрессии генов *MYC* и *BCL-2* (DEL) является отдельным маркером неблагоприятного прогноза течения ДВКЛ NOS независимо от клеточного происхождения и IPI[12]. Стандарт терапии для таких пациентов не определен, по результатам разных исследований преимущества 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, Garamvölgyi 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. Dodero 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.

Медицинская информация Сообщить о нежелательном явлении

Положение о конфиденциальности Правовое соглашение

Политика оператора в отношении обработки персональных данных

Настройки файлов cookie

Инструкции по медицинскому применению актуальны на момент создания материала. Актуальные инструкции размещаются на сайте roche.ru в Каталоге продукции. | АО «Рош-Москва», 107045, г. Москва, Трубная площадь, дом 2 эт/пом/ком 1, I, 42. | email: moscow.reception@roche.com | Все права защищены | Информация на данном веб-сайте предназначена для медицинских работников. | Сайт предназначен только для посетителей, находящихся в Российской Федерации.

M-RU-00018529 июль 2025

© 2025 Roche Russia 18.11.2025