

Трансформированная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) в вопросах и ответах



Что такое трансформированная ДВККЛ?

Трансформацией называется процесс, при котором медленно растущая (индолентная) лимфома низкой степени злокачественности (от англ. low-grade) превращается в более быстрорастущую (агрессивную), часто высокой степени злокачественности (от англ. high-grade) лимфому, в том числе с перестройками в генах MYC и BCL2 и/или BCL6.

В отличие от ДВККЛ de novo (впервые диагностированной), трансформированная ДВККЛ возникает на фоне ранее предшествующего другого лимфопролиферативного заболевания. **Точные причины данного процесса до сих пор неизвестны.** Одна из патогенетических гипотез объясняет это мутациями в клетках «low-grade» лимфом на очень ранней стадии своего развития¹. Не все клетки индолентной лимфомы подвергаются трансформации в ДВККЛ одновременно, что можно наблюдать как клинически, так и в гистологических препаратах.

Какие лимфомы могут трансформироваться в ДВККЛ?

Большинство индолентных лимфом никогда не подвергаются трансформации, тем не менее данный процесс наблюдается при многих видах лимфом низкой степени злокачественности.

Индолентная лимфома	Трансформированная лимфома	Частота трансформации
Хронический лимфолейкоз / лимфома из малых лимфоцитов	ДВККЛ (синдром Рихтера)	2–10% 0,5–1% в год ²
Фолликулярная лимфома (FL 1–2 grade)	ДВККЛ HGBL	16–70% 2–3% в год ³
Лимфоплазмочитарная лимфома (макроглобулинемия Вальденстрема)	ДВККЛ	5–10% <1% в год ⁴
Лимфома маргинальной зоны, включая ассоциированные со слизистыми оболочками (MALT)	ДВККЛ	2–6% <1% в год ^{5,6}
Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина	ДВККЛ	7–17% ≤1% в год ^{7,8}

Какие существуют факторы риска трансформации?

В настоящее время не существует надежного способа предсказать вероятность трансформации лимфомы у конкретного больного. Однако известны определенные факторы риска, повышающие такую вероятность⁹. К ним относятся:

- ◆ Наличие большой опухолевой массы (bulky);
- ◆ Принадлежность к группе высокого риска согласно такой система прогноза, как международный прогностический индекс (IPI) и международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы (FLIPI).

Многие исследования показали, что риск трансформации не зависит от времени назначения и вида предшествующей терапии. Нет четких доказательств того, что какой-либо из методов лечения лимфомы (например, химиотерапия, терапия антителами или CAR T-клетками) повышает или снижает риск ее трансформации.

Трансформация возможна в любое время после постановки диагноза, в течение от нескольких месяцев до многих лет. Средний риск развития трансформированной лимфомы невысок и составляет 1–3% в год среди всех больных индолентными лимфомами. Риск трансформации увеличивается с каждым годом до примерно 10–15 лет после постановки диагноза, после чего трансформации становятся редкостью⁹. **Наиболее часто трансформированная ДВККЛ встречается при фолликулярной лимфоме.** Ежегодно трансформация затрагивает примерно 2–3 человека из каждых 100 больных фолликулярной лимфомой. В течение 10 лет трансформация происходит у 1/3 пациентов с фолликулярной лимфомой¹⁰.

Симптомы и диагностика трансформированной ДВККЛ

Трансформированная ДВККЛ может поразить ту же часть тела, что и раньше, или совершенно новую. Симптомы могут быть такими же или отличаться от тех, которые пациент испытывал ранее. Наиболее распространенные признаки и симптомы трансформированной лимфомы включают в себя: заметное и быстрое увеличение лимфатических узлов, увеличение в размерах печени и селезенки, и В-симптомы (потеря веса, ночная потливость, лихорадка, не связанная с инфекцией)¹¹. В крови часто увеличивается уровень лактатдегидрогеназы. Диагноз подтверждается на основании ПЭТ/КТ-сканирования и повторного гистологического анализа биоптата лимфатического узла с иммуногистохимическим и/или FISH-исследованием. **Биопсия при подозрении на трансформацию крайне необходима, так как трансформация может произойти либо в ДВККЛ, либо в HGBL-DHL/THL.**

Лечение трансформированной ДВККЛ

Трансформированная ДВККЛ трудно поддается лечению, стандартизированной терапии не существует. Выбор терапевтической опции зависит от предшествующей терапии индолентного компонента, а также от гистологической, иммуногистохимической и генетической картины, наблюдаемой при рецидиве, но в целом соответствует нескольким общим принципам¹²:

Полезные материалы:

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

Вам может быть интересно:



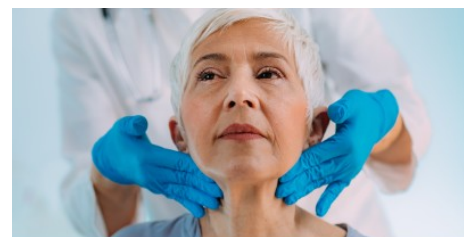
Современная классификация диффузной В-крупноклеточной лимфомы в реальной клинической практике

- Больше



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

- Больше



Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)

- Больше

1. Для пациентов **с ранним рецидивом* или с антрациклиновой экспозицией до трансформации** выбор дальнейшей тактики лечения будет зависеть от полученных ранее режимов/препаратов. В таком случае используются подходы лечения рефрактерной/рецидивирующей ДВККЛ:
- ◆ Одной из опций для таких пациентов является спасительная (salvage) высокодозная химиотерапия с консолидирующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток (аутоТГСК)^{12,13};
 - ◆ В другом случае выбором может стать терапия CAR Т-клетками или биспецифическими антителами (как минимум после 2-х линий терапии, включая пациентов с прогрессированием после аутоТГСК или CAR Т-клеточной терапии);
 - ◆ Альтернативным решением также может являться трансплантация аллогенных стволовых клеток (аллоТГСК).
2. Для пациентов **с поздним рецидивом** или не получавшим ранее антрациклины** используются подходы 1 линии терапии – стандартная иммунохимиотерапия / с добавлением иммуноконъюгата. При этом ответы на терапию схожи с ответами пациентов с ДВККЛ de novo¹⁴.

* Ранний рецидив – рецидив, случившийся по данным разных авторов в период 12-24 мес. с момента завершения терапии;

** Поздний рецидив – рецидив, случившийся по данным разных авторов спустя 12-24 мес. и более после завершения терапии.

В целом результаты лечения пациентов с трансформированной ДВККЛ, особенно если аутоТГСК или методы клеточной терапии недоступны или неэффективны, остаются крайне неудовлетворительными. Поэтому включение пациента в клиническое исследование, может быть, одной из приоритетных стратегий.

Выбор терапии при трансформированной ДВККЛ

Без предшествующей терапии антрациклинами или поздний рецидив

Стандартная иммунохимиотерапия или с добавлением иммуноконъюгата

С антрациклиновой экспозицией или ранний рецидив или HGBL

Интенсивная химиотерапия + аутоТГСК

CAR Т-клеточная терапия

Биспецифические антитела (после минимум 2-х линий терапии)

Индивидуальный подход: аллоТГСК

Выбор лечения зависит от:

- Предшествующей терапии и рефрактерности к ней
- Времени возникновения рецидива
- Морфологического и генетического варианта ДВККЛ

HGBL - лимфома высокой степени злокачественности; DH/TH - двойная/тройная реанжировка генов; аутоТГСК - аутологичная трансплантация стволовых клеток; CAR-T - терапия с применение Т-клеток с химерным антигенным рецептором.

Список литературы:

1. Mouhssine S, Gaidano G. Richter Syndrome: From Molecular Pathogenesis to Druggable Targets. Cancers. 2022; 14(19): 4644. doi:10.3390/cancers14194644.

2. Romano I, Condoluci A, Rossi D. SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Treatment of Richter’s Transformation. Clinical Lymphoma & Leukemia. 2023; 23(11): 786–799. doi:10.1016/j.clml.2023.08.002.

3. Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, et al. Genetics of follicular lymphoma transformation. Cell Reports. 2014; 6(1): 130–140. doi:10.1016/j.celrep.2013.12.027.

4. SOLIA E, NTANASIS-STATHOPOULOS I, KASTRITIS E, et al. Long-term Survival in a Patient With Transformation of Waldenström’s Macroglobulinemia into DLBCL. Cancer Diagnosis & Prognosis. 2024; 4(1): 77–80. doi:10.21873/cdp.10289.

5. Bult JAA, Huisman F, Zhong Y, et al. A population-based study of transformed marginal zone lymphoma: identifying outcome-related characteristics. Blood Cancer Journal. 2023; 13(1): 1–7. doi:10.1038/s41408-023-00903-w.

6. Du Y, Wang Y, Li Q, et al. Transformation to diffuse large B-cell lymphoma and its impact on survival in patients with marginal zone lymphoma: A population-based study. International Journal of Cancer. 2024; 154(6): 969–978. doi:10.1002/ijc.34773.

7. Kenderian SS, Habermann TM, Macon WR, et al. Large B-cell transformation in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: 40-year experience from a single institution. Blood. 2016; 127(16): 1960–1966. doi:10.1182/blood-2015-08-665505.

8. Eyre TA, Gatter K, Collins GP, et al. Incidence, management, and outcome of high-grade transformation of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: long-term outcomes from a 30-year experience. American Journal of Hematology. 2015; 90(6): E103-110. doi:10.1002/ajh.23989.

9. Parry EM, Roulland S, Okosun J. DLBCL arising from indolent lymphomas: How are they different? Seminars in Hematology. 2023; 60(5): 277–284. doi:10.1053/j.seminhematol.2023.11.002.

10. Maeshima AM. Histologic transformation of follicular lymphoma: pathologists’ viewpoint. Journal of Clinical and Experimental Hematopathology : JCEH. 2023; 63(1): 12–18. doi:10.3960/j.slrt.22046.

11. Douglas M. Richter Transformation: Clinical Manifestations, Evaluation, and Management. Journal of the Advanced Practitioner in Oncology. 2022; 13(5): 525–534. doi:10.6004/jadpro.2022.13.5.6.

12. Smith S. Transformed lymphoma: what should I do now? Hematology. 2020; 2020(1): 306–311. doi:10.1182/hematology.2020000115.

13. Montoto S. Treatment of patients with transformed lymphoma. Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2015; 2015: 625–630. doi:10.1182/asheducation-2015.1.625.

14. Ryan CE, Davids MS. Practical Management of Richter Transformation in 2023 and Beyond. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2023; (43): e390804. doi:10.1200/EDBK_390804.