Точка обзора: диффузная В-крупноклеточная лимфома. От симптома до диагноза

Эпидемиология

- Ежегодно в мире регистрируются ~19 млн новых случаев злокачественных новообразований.
- Опухоли крови занимают 7,5% (5-6 место), на долю лимфом приходится ~1 000 000 случаев в год.
- Население РФ – 140 млн человек, заболеваемость лимфомами ~20 000-30 000 случаев в год.

Лимфоидные новообразования – гетерогенная группа новообразований, включая неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, множественную миелому, острый и хронический лимфоцитарный лейкоз.

31% от всех неходжкинских лимфом у взрослых больных занимает диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДБККЛ).

Oxford Medicine Book. 2008.

Согласно данным регистра SEER, в период 1992-2020 гг. заболеваемость ДБККЛ оставалась примерно на одном уровне, смертность ↓.

Этиология и патогенез

Причина появления ДБККЛ до конца неизвестна; предполагается связь с наследственностью, аутоиммунными заболеваниями.

Заболевание чаще встречается у пациентов и лиц:

- имеющих в анамнезе трансплантацию органов (почки, костный мозг) и при других врожденных и ятрогенных иммунодефицитах;
- работающих с химикатами (пестициды, различные удобрения, растворители), курильщиков;
- инфицированных ВИЧ, ВГС, ВГВ, вирусом герпеса 8-го типа, EBV;
- инфицированных определёнными бактериями, такими как *H. pylori* (ДБККЛ желудка);
- живущих в эндемичных по малярии регионам.

EBV - вирус Эпштейна-Барра

ДБКЛЛ – опухоль герминального центра.

Hatzi K, Melnick A. Breaking bad in the germinal center: how deregulation of BCL6 contributes to lymphomagenesis. Trends Mol Med. 2014 Jun;20(6):343-52.

BCL-6 поддерживает баланс между нормальным и злокачественным фенотипами в В-клетках GC (germinal center).

ДБККЛ – заболевание, связанное с нарушением регуляции BCL-6.

При ДБККЛ время начала терапии имеет значение.

Bakhshi TJ, Georgel PT. Genetic and epigenetic determinants of diffuse large B-cell lymphoma. Blood Cancer J. 2020 Dec 4;10(12):123.

- Гетерогенность – определяющая характеристика ДБККЛ.
- Согласно результатам анализа геномов опухолей пациентов с ДБККЛ, мутации были

обнаружены в > чем 700 различных генах, при этом каждый случай ДБККЛ имеет в среднем 50-100 генетических событий; среди них выявляют драйверные мутации (в среднем ~ 8 драйверных мутаций на 1 случай ДБККЛ).

Wright GW, Huang DW et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. Cancer Cell. 2020 Apr 13;37(4):551-568.

- На сегодняшний день выделено 7 генетических подтипов ДБККЛ: MCD (13,9%), BN2 (16,1%), EZB (13,2%), A53 (6,6%), genetically composite (5,7%), ST2 (4,7%), N1 (2,8%).
- 36,9% ДБККЛ не имеют четкой цитогенетической картины.

Каждый случай ДБККЛ индивидуален по своему цитогенетическому и молекулярному происхождению.

Мнение автора Звонкова Е.Е.

Дальнейшая перспектива в гематологии – точная генетическая молекулярная оценка ДБККЛ и персонифицированная терапия данного заболевания с подбором ХТ, таргетной и клеточной терапии.

Клиническая картина

Клиническая картинка ДБККЛ неспецифична:

- ↑ лу;
- длительное ↑ t;
- потливость;
- ↓ веса;
- кожный зуд;
- боли;
- изменение в анализах крови (СОЭ) и др.

Мнение автора Звонкова Е.Е.

ДБККЛ может поражать любой орган и ткань.

Топическая классификация ДБККЛ:*

- 1) нодальная (80%);
- 2) экстранодальная (15%);
- 3) иммунопривилегированных органов (5%);
- 4) медиастинальная.

**Мнение автора Звонкова Е.Е.*

Появление ДБККЛ в какой-то локализации – не случайное, а генетически, в частности эпигенетически определенное событие.

Shen Y, Ou J, He B et al. 5-Hydroxymethylation alterations in cell-free DNA reflect molecular distinctions of diffuse large B cell lymphoma at different primary sites. Clin

Epigenetics. 2022 Oct 11;14(1):126.

Редкие случаи ДБККЛ

ДБККЛ матки

- Описано около 50 случаев.
- Встречается у женщин старше 50 лет.
- Локализация – шейка матки, часто с негативным цитологическим соскобом.
- 50-летняя безрецидивная выживаемость на терапии СНОР + ЛТ ~80-100%.

СНОР – циклофосфамид, гидроксилдаунорубицин (доксорубицин), онковин (винкристин), преднизолон

Яичники

- Обычно встречается у детей и в молодом возрасте.
- Доминирует лимфома Беркитта с быстрым ростом, большой m опухоли, ранней диссеминацией.
- Эффективна блоковая терапия NHL-BFM-90.

В каких органах и тканях встречается ДБККЛ?

В мочевом пузыре чаще встречается MALT-лимфома, во влагалище и наружных половых органах - ДБККЛ.

Щитовидная железа: возможна и MALT-лимфома, и ДБККЛ.

Молочная железа: при двустороннем поражении у молодой пациентки в первую очередь следует исключить лимфому Беркитта; при одностороннем поражении чаще всего выявляется ДБККЛ.

При ДБККЛ яичка имеется высокая тропность к ЦНС.

Первичная ДБККЛ ЦНС - сложная диагностическая проблема.

Головной мозг: если поражается паренхима мозга - это обычно ДБККЛ; если поражаются оболочки (в спинном или головном мозге) - MALT-лимфома.

Органы зрения: передняя камера обычно поражается MALT-лимфомой, задняя камера - ДБККЛ.

Легкое: в 90% случаев встречается MALT-лимфома.

Слюнные железы: встречается MALT-лимфома, ассоциированная с болезнью Шегрена, ДБККЛ - редко.

Пищевод, подкожная клетчатка: обычно MALT-лимфома.

Сердце: встречается ДБККЛ миокарда (только правые отделы сердца) и MALT-лимфома аорты.

Этапы диагностики

Основа диагностика - биопсия (любой локализации).

Взятие биоптата → нанесение отпечатка → получение результатов через 40 минут → выявление 3-х позиций: MALT-лимфомы, ДБККЛ или лимфомы Беркитта.

Гистологическое исследование: крупные клетки - не значит плохие.

Следующий этап - гистохимическое исследование.

Проточная цитометрия при ДБККЛ имеет значение, но в меньшей степени.

Последний этап - молекулярно-генетическая диагностика (секвенирование нового поколения).

Для каждого молекулярного подтипа ДБККЛ в перспективе планируется отдельное лечение.

M Zhang, P Xu, L Wang, S Cheng, W Zhao. GENETIC SUBTYPE GUIDED RITUXIMAB-BASED IMMUNOCHEMOTHERAPY IMPROVES OUTCOME IN NEWLY DIAGNOSED

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: FIRST REPORT OF A RANDOMIZED PHASE 2 STUDY. ICML 2021.

При выделении молекулярного подтипа терапия R-CHOP-X превосходит R-CHOP у пациентов с ДБККЛ.

R - ритуксимаб, X - целевой агент

В настоящее время наибольший интерес вызывает мутации гена TP53 при ДБККЛ, где выживаемость практически стремится к 0.

Последний пик диагностики - исследование свободной опухолевой ДНК.

Для установления стадии ДБККЛ необходимо следующее:

- рутинные лабораторные исследования (ЛДГ, гепатиты и др.);
- иммунохимия сыворотки крови и мочи;
- ФГДС, колоноскопия;
- КТ, МРТ, УЗИ;
- люмбальная пункция;
- трепанобиопсия;
- ПЭТ;
- лапароскопическая диагностика (грудная клетка, брюшная полость, малый таз);
- иммуногистохимия;
- цитогенетические исследования;
- молекулярно-генетические исследования;
- диагностика сопутствующей патологии.

Значение стадии при лимфоме

- Стадия при лимфоме условна.
- Опухоль обычно не локальна.
- Стадия < влияет на прогноз, чем при других солидных опухолях.
- При ДБККЛ нет хирургического лечения и лучевой терапии.

Современный диагноз ДБККЛ

1. Локализация (нодальная, экстранодальная).
2. Тип GCB или ABC (GER или IHC).
3. IPI, aaIPI (для оценки стадии желательна ПЭТ).
4. Вовлечение костного мозга, ЦНС.
5. Генетические маркеры прогноза:
 - перестройка генов C-MYC, BCL-2, BCL-6;
 - мутации MYD88, CD79a, CARD11, SOCS1, EZH2, P53, BLIMP1 и т.д.
6. Морфологическая характеристика.
7. Размеры опухоли.
8. В-симптомы.
9. Пролиферативная активность (Ki-67).
10. Сопутствующие заболевания.

Вопросы по терапии ДБККЛ

- Терапия 1-й линии?
- Терапия ДБККЛ с ФНП?
- Терапия редких форм ДБККЛ?
- Когда закончить лечение?
- Какова роль ПЭТ?
- Терапия резистентных форм, рецидивов?

- Роль высокодозной терапии, поддерживающего лечения, таргетной терапии, алло-ТКМ?
ФНП - факторы неблагоприятного прогноза, алло-ТКМ - аллогенная трансплантация костного мозга