

Панорама диффузной В-крупноклеточной лимфомы: разнообразие морфологических и молекулярных портретов

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДБККЛ) *de novo* – болезнь герминального центра, связана с нарушением регуляции BCL-6.

Выделение генетических подтипов ДБККЛ – единственный путь отселектировать отдельные формы ДБККЛ и подобрать к ним таргетную терапию.

В соответствии с классификацией ВОЗ пересмотра 2017 г. признаны 16 форм ДБККЛ.

Особенности форм ДБККЛ

ДБККЛ, неспецифицированная (DLBCL, NOS)

- Самая частая лимфома, встречается преимущественно у пожилых.
- Незначительное преобладание у мужчин.
- Нодальная, экстранодальная лимфома.
- 2 основных молекулярных подтипа: ABC и GCB.
- DEL (в 30% случаев): C-MYC + BCL-2, C-MYC + BCL-6.
- В 10% случаев встречается мутация в гене TP53.
- Прогноз: при применении схемы R-CHOP общая выживаемость (ОВ) у пациентов с GCB ДБККЛ и IPI 0-1 – 86%, с ABC ДБККЛ и IPI 4-5 – 28%.

DEL – double-expressor lymphoma, R-CHOP – ритуксимаб, циклофосфамид, гидроксилдаунорубицин (доксорубицин), онковин (винкристин), преднизолон, IPI –

международный прогностический индекс

International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study

ДБККЛ, EBV+ (EBV+ DLBCL)

- Ассоциируется с пожилым возрастом, >70 лет.
- Преобладает у мужчин.
- В-симптомы, вовлечение костного мозга в 10% случаев.
- Экстранодальные очаги поражения: чаще кожа, легкие, миндалины, ЖКТ.
- Прогноз хуже, чем при EBV-негативной ДБККЛ.

T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma (THRLBCL)

- Встречается редко, <3%.
- Вовлечение л/у, селезенки, костного мозга.
- Морфологически: рассеянные одиночные опухолевые крупные В-клетки (<10% всех клеток) среди малых реактивных Т-клеток и гистиоцитов.
- Прогноз сопоставим с DLBCL, NOS.

Внутрисосудистая ДБККЛ (intravascular DLBCL)

- Встречается редко, 1% от В-клеточных лимфом.
- Пожилые пациенты, средний возраст – 70 лет.
- Характеризуется внутрисосудистым ростом опухолевых клеток.
- Чаще всего поражает кожу и ЦНС, костный мозг.
- Локализация в просветах кровеносных сосудов частично объясняется отсутствием CD29 (интегрин β -1) и CD54 (ICAM-1), оба из которых важны для трансваскулярной миграции лимфоцитов.
- Прогноз при стандартной ХТ ~50/50.

ДБККЛ, тип нижних конечностей (PCVCL, leg type)

- Встречается редко.
- Пожилые пациенты, средний возраст – 65-70 лет.
- Поверхностное и глубокое поражение кожи, чаще нижних конечностей.
- Мутационный профиль соответствует ABC ДБККЛ.
- В отличие от других ДБККЛ кожи прогноз при стандартной терапии значительно хуже.

Первичная медиастиальная лимфома (ПМЛ) (PMLBCL)

- Средний возраст больных – 35 лет, преимущественно женщины.
- Характерен интерстициальный склероз.
- Схожий генетический профиль между ПМЛ и лимфомой Ходжкина.
- Характерна активация путей JAK-STAT и NF-κB.
- Механизмы уклонения от иммунного контроля (транслокация гена СИТА, приводящая к потере экспрессии MHC-II, амплификации и транслокации PDL-1 и PDL-2).

Плазмобластная лимфома (plasmablastic lymphoma)

- Встречается редко, средний возраст – 50 лет.
- Преимущественно локализуется в полости рта, возможно поражение кожи, ЖКТ и костей, костного мозга, л/у – редко.
- Характерно агрессивное течение.
- Транслокация гена c-MYC в 50% случаев.
- Встречаются мутации в генах NRAS, STAT3, TP53 (30% случаев), возможна биаллельная инактивация TP53.

Первичная ДБККЛ ЦНС

- Встречается крайне редко (<1% от всех НХЛ), преимущественно у мужчин.
- Локализация: вещество или оболочки головного и спинного мозга, задняя камера глаза.
- Характерна периваскулярная инфильтрация.
- TEL (80% случаев): c-MYC + BCL-2 + BCL-6.
- Наиболее часто мутируют гены MYD88 (83%), CDKN2A (83%), OSBPL10 (83%), PIM1 (70%), CD798 (67%) и др.

НХЛ – неходжкинские лимфомы, TEL – triple-expressor lymphoma

Первичная ДБККЛ яичка

- Встречается крайне редко (1-2% от всех НХЛ).
- Наиболее часто наблюдается одностороннее поражение, В-симптомы – в 20-30% случаев при генерализованном поражении.
- DEL (15% случаев): C-MYC + BCL-2+.
- Наиболее часто мутируют гены MYD88 (83%), CDKN2A (80%), PIM1 (70%), CD798 (50%) и др.

Лимфоматоидный гранулематоз (lymphomatoid granulomatosis)

- Встречается очень редко, преобладают мужчины.
- Обычно встречается у взрослых: иногда у детей с иммунодефицитными состояниями.
- Характерно вовлечение лёгких (>90%), головного мозга и т.д.
- Опухолевые клетки: CD20, CD79a, BCL-6, EBV LMP-1, EBER, Ki67>70%.

EBV+ кожно-слизистые язвы (EBV+ mucocutaneous ulcer)

- Считается крайне редким состоянием (за 12 лет описано ~150 случаев), однако частота точно неизвестна, т.к. течет бессимптомно, с min объемом поражения; в части случаев наблюдается спонтанная регрессия.
- Встречается у пациентов в возрасте >70 лет с иммунодефицитом после транслокации солидных органов, алло-ТГСК, ВИЧ.

- Проявляется на коже слизистых оболочек в местах, подверженных микротравмам и локальным воспалениям.
- Опухолевые клетки несут фенотип non-GCB ДБККЛ: CD20, CD79a и др.

Алло-ТТСК - трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Лимфома Беркитта (ЛБ) – болезнь темной зоны герминального центра.

При ЛБ в 40% случаев есть мутации в гене TP53, однако при проведении агрессивной ХТ ОБ составляет ~90%.

В-клеточная лимфома высокой ст. злокачественности (high-grade B-cell lymphoma, HGBL) - группа агрессивных В-клеточных лимфом, которые по ряду морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических характеристик не могут быть классифицированы как ДБККЛ или ЛБ.

Несмотря на изменение классификации и терминологии, ситуация с формами ДБККЛ принципиально не меняется.

В настоящее время можно выделить ДБККЛ, NOS, промежуточные формы и ЛБ.

Промежуточные формы

Double/triple hit (DH TH)

MYC + BCL-2+

MYC + BCL-6+

ДБККЛ, NOS

Double-expressor (DE)

MYC + BCL-2 + BCL-6+

ЛБ

HGBL, NOS

Бластоидная морфология

Burkitt-подобная морфология

sHit + молекулярный HGBL, NOS

+ TP53 mut

Все разнообразие сложных промежуточных форм идет из 3-х драйверных белков: C-MYC, BCL-2, BCL-6.

Rosenwald A, Bens S et al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. J Clin Oncol. 2019 Dec 10;37(35):3359-3368.

Перестройка C-MYC прогностически имеет значение только в случае, когда есть перестройка на легкой или тяжелой цепи иммуноглобулина.

Крайне негативное прогностическое значение имеет не столько перестройка BCL-2, BCL-6 и C-MYC, а экспрессия белков на поверхности клетки.

Чем > экспрессия, тем > риск прогрессирования и негативного прогноза при агрессивных В-клеточных лимфомах.

High expressors

Intermediate expressors

Low expressors

HGBL-DH with IG-MYC

HGBL-DH with non-IG MYC

HGBL-DH without dual expression

DE-DLBCL with IG-MYC

DE-DLBCL, no MYC translocation

Other non-DE-DLBCL

BLOOD;2017:129(3)

Что объединяет данные 3 формы: double expressor (DE), double/triple hit (DH TH) и HGBL, NOS?

- Терапия не разработана (NCCN, Российские рекомендации).
- Эффективность схемы R-CHOP – низкая.
- Первичная интенсификация – данные противоречивы.
- Ауто-ТКМ – данные противоречивы.
- Mut TP53 – самый неблагоприятный прогноз (алло-ТКМ и CAR-T терапия).

Ауто-ТКМ – аутологичная трансплантация костного мозга, алло-ТКМ – аллогенная трансплантация костного мозга

Педиатрическая онкогематология

- Нет четкого выделения данных групп (DE, DH TH и HGBL, NOS); есть только клиническая презентация агрессивных зрелых В-лимфом.
- Имеется универсальная программа лечения – NHL-BFM-90.

Olszewski AJ et al. Blood. 2022.

В реальной клинической практике чаще всего наблюдается морфологическая картина ДБККЛ, ЛБ или бластоидная морфология + различные сочетания экспрессии С-МЫС, CD10, BCL-2, BCL-6, MUM1, P53.

Для точной диагностики необходимы цитогенетические исследования и в перспективе – молекулярно-генетические исследования.

DE (double expressor)

Для DE должны выполняться следующие критерии:

- ИНС: 40% – С-МЫС+, 60% – BCL-2+.
- Нет перестроек: С-МЫС ±, BCL-2 ±, BCL-6± (не Ig!).
- Чаще скрывается среди ABC-типа (non-GCB) ДБККЛ, NOS.
- Наблюдается до 10% случаев – поражение ЦНС, до 10% – mut TP53 +.

ИНС – иммуногистохимическое исследование

3-летняя ОВ на стандартной терапии R-CHOP при DEL ~ 50%.

The Lancet. 2015.

Полатузумаб ведотин – конъюгат антитело-препарат, нацеленный на белок CD79b, экспрессируемый большинством В-клеток.

Double\triple hit (DH TH)

Существуют 2 основных типа DH TH: de novo и трансформация из фолликулярной лимфомы (ФЛ).

Трансформация из ФЛ может сопровождаться не только перестройкой С-МЫС, но и, например, мутацией в гене TP53.

В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов С-МЫС, BCL-2 и/или BCL-6 (HGBL, DHL)

- Встречается редко, преимущественно во взрослом возрасте и у пожилых.
- Характерны множественные экстранодальные очаги, вовлечение костного мозга, мозговых оболочек.
- Морфология переменчива: схожая с ДБКЛЛ, бластоидная- или Burkitt-подобная морфология.
- Иммуногистохимически соответствует GCB (чаще) или ABC.
- Характерна TdT±, CD34-.
- «CRYPTIC» хромосомные перестройки гена MYC.
- Характерен комплексный кариотип.

Для В-клеточной лимфомы высокой ст. злокачественности должны выполняться следующие критерии:

- Есть перестройки: С-МУС +ВCL-2 +ВCL-6.
- ИНС: 40% - С-МУС+, 60% - ВCL-2+.
- 20% не экспрессируют С-МУС+ и ВCL-2+.

Медиана ВВП:

- R-СНОР - 8 мес.
- Интенсивные курсы - 22 мес.
- Ни один из интенсивных курсов не получил преимущество.

ВВП - выживаемость без прогрессирования

Первичная интенсификация - залог успеха в терапии DHL.

При DHL встречается МНГ, что негативно влияет на прогноз.

Характеристики GEP МНГ: low МНС-II, immune response (низкий иммунный ответ), mut MYC, BCL-2, DDX3X, MLL, GNA13, FOXO1, TP53.

МНГ - molecular high grade , GEP - gene expression profiling

2-летняя ОВ при рецидиве DHL - 16%, при non-DHL - 51%.

Westin J, Davis RE et al. Smart Start: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Patients With Newly Diagnosed Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2022 Aug 11;JCO2200597.

- В ходе данного исследования у пациентов с недавно диагностированной ДБККЛ перед ХТ применялась таргетная терапия комбинацией RLI (ритуксимаб, леналидомид, ибрутиниб).
- Применение RLI приводило к высокой ЧОО, а RLI + ХТ - к стойким ответам.

ЧОО - частота общего ответа

Исследование ZUMA-12: CAR-T клеточная терапия в 1-й линии у больных ДБККЛ высокого риска

- 40 пациентов с ДБККЛ высокого риска: ДН, ТН ДБККЛ, позитивный ПЭТ после 2-х курсов R-СНОР.
- При среднем сроке наблюдения 15,9 мес. медиана ВВП и продолжительность ответа не достигнута.
- При применении CAR-T клеточной терапии в 1-й линии (ZUMA-12 vs ZUMA-1) выше пик экспансии CAR-T клеток и в 2,5 раза выше содержание «наивных клеток» CCR7+, CD45RA+.

R-mNHL-BFM-90 + XX: высокая эффективность программы R-mNHL-BFM-90 + синтетическая летальность таргетов и цитостатиков + ↓ токсичности (только 4 курса).

HGBL, NOS

Данная форма включает множество подвидов.

Особенности HGBL, NOS

- Отсутствует сочетанная перестройка МУС, ВCL-2, ВCL-6.
- Аберрации МУС - 40-50%, перестройка МУС - 9-12%, амплификация МУС - 30%.
- Имеются сочетания: перестройка МУС + амплификация ВCL-2, амплификация МУС + перестройка ВCL-2, амплификация МУС + амплификация ВCL-2.
- «СРЮРТУС» хромосомные перестройки гена МУС.
- «Скрывается» среди MCD/C5, A53/C2, EZB/C3 форм ДБККЛ, NOS.
- Встречается GEP МНГ.

В настоящее время четкая клиническая и морфологическая картина HGBL (NOS) отсутствует.

Нет стандарта терапии:

- Сложность диагностики вследствие крайнего разнообразия клинических, иммунофенотипических и молекулярно-генетических характеристик
- Отсутствие четко определенных факторов прогноза
- В большинстве ретроспективных исследованиях анализ видов выживаемости проводится в общей группе HGBL, NOS/DHL/Burkitt-like/BCLU

Исследование Polarix

При применении схемы Pola-R-CHP у пациентов с ДБККЛ промежуточного или высокого риска, ранее не получавших терапию, риск прогрессирования заболевания, рецидива или смерти был ниже по сравнению с пациентами, получавшими схему R-CHOP.

Морфологические и молекулярные особенности ДБККЛ у пациентов в исследовании Polarix

		Pola-R-CHP (n=440)	R-CHOP (n=439)
	ДБККЛ, NOS (включая ABC и GCB)	84,8	83,6
Гистологический диагноз НХЛ, %	В-клеточная лимфома (включая NOS и DHL/THL)	9,8	11,4
	Другие В-клеточные лимфомы	5,5	5,0
		N=330	N=338
COO, %	ABC	30,9	35,2
	GCB	55,8	49,7
	Не классифицируемые	13,3	15,1
		N=362	N=366
Double-expressor лимфома, %	DEL	38,4	41,3
	Non DEL	61,6	58,7
		N=331	N=334
Double/triple-hit лимфома, %	DH/TH +	7,9	5,7
	DH/TH -	92,1	94,3

COO - cell of origin

Tilly H, Morschhauser F et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):351-363.

Chen L, Mu Wet al. TP53-Mutated Circulating Tumor DNA for Disease Monitoring in Lymphoma Patients after CAR T Cell Therapy. *Diagnostics (Basel)*. 2021 May 8;11(5):844.

Благоприятный профиль цоДНК (<3,15%) ассоциировался с лучшими прогностическими исходами у пациентов с НХЛ и мутацией TP53 после CAR-T клеточной терапии по сравнению с неблагоприятным профилем цоДНК (>3,15%).

цоДНК - циркулирующая опухолевая ДНК