

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-499-501>

ИМЕЕТ ЛИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ MYD88 L265P ПРИ ДИФфуЗНЫХ В-КРУПНОКЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ?

Ковригина А.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

Для цитирования: Ковригина А.М. Имеет ли самостоятельное значение мутация в гене MYD88 L265P при диффузных В-крупноклеточных лимфомах? Гематология и трансфузиология. 2024; 69(4):499–501. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-499-501>

DOES THE MUTATION IN THE MYD88 L265P GENE IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMAS HAVE INDEPENDENT DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE?

Kovrigina A M.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

For citation: Kovrigina A M. does the mutation in the MYD88 L265P gene in diffuse large B-cell lymphomas have independent diagnostic significance? Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(4):499–501 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-4-499-501>

Уважаемый редактор, я хотела бы прокомментировать статью Д. А. Королевой и соавт. «Безбиопсийная диагностика первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы» [1], опубликованную в журнале «Гематология и трансфузиология».

Быстрое развитие современных технологий молекулярной биологии, например секвенирование второго и третьего поколения, внедрение новых методов исследования (полногеномного, полноэкзомного, таргетного секвенирования и их модификаций) в гематологию и онкогематологию можно сравнить с тем революционным толчком, которым в 1980-е годы послужило введение в классификацию лимфом в Кильскую классификацию иммунологических методов исследования с выделением В-клеточных и Т-клеточных лимфом. На протяжении трех десятилетий современные классификационные схемы опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (включая редакцию 4-го изд. «Классификации ВОЗ опухолей гематопое-

тической и лимфоидной тканей» 2017 г., 5-е издание «Классификации ВОЗ гематолимфоидных опухолей» 2024 г.) базируются на клинической картине заболевания (ведущим признаком является локализация опухолевого процесса) и патоморфологической (с иммуногистохимическим методом исследования) диагностике, т.е., по сути, являются клинико-патоморфологическими.

Все лимфомы имеют общую лимфоидную клетку-предшественницу, сходные процессы активации или ингибирования сигнальных путей, мутагенеза и мутаций в ключевых генах, характеризуются сходными генетическими поломками и структурными аномалиями, что позволяет использовать новые методы молекулярной диагностики в клинических целях для стратификации больных по группам риска, позволяет разрабатывать предиктивные и прогностические модели, находить новые таргетные мишени для лекарственного воздействия и мониторировать

минимальную остаточную болезнь. Вместе с тем ряд молекулярных маркеров с течением времени прибавляются и дополнительное диагностическое значение для уточнения нозологической принадлежности в рамках интегральной диагностики лимфом и лейкозов. Например, при ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфоме диагностической является мутация в гене *RHOA* (50–70 % наблюдений), при Т-клеточном лейкозе из больших гранулярных лимфоцитов — мутации в генах *STAT3/STAT5b* (до 50–60 % наблюдений), при макроглобулинемии Вальденстрема — мутация в гене *MYD88* (95–97 % случаев).

Статья Д. А. Королевой и соавт. [1] посвящена возможности диагностики первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы ЦНС исключительно на основе определения мутации в гене *MYD88* при невозможности выполнения биопсии опухоли ЦНС в связи с труднодоступной локализацией опухолевого процесса или в связи с тяжелым состоянием пациента, высоким риском жизнеугрожающих послеоперационных осложнений. Авторы статьи демонстрируют не только успешную диагностику, но и эффективность лечения этой крайне агрессивной опухоли и, как итог, предполагают, что дальнейшее повышение чувствительности и специфичности современных методов молекулярной диагностики при исследовании спинномозговой жидкости, жидкости стекловидного типа, крови («жидкие биопсии») позволит упразднить для диагностики опухолей ЦНС инвазивные биопсии. Возможно ли это?

Семейство Toll-подобных рецепторов активизирует врожденный иммунитет, при встрече с патогеном сигнал активации Toll-подобного сигнального пути передается с помощью адаптерных белков, включающих *MYD88*. Биологическое значение *MYD88* до сих пор активно изучается. На протяжении последних 10 лет появляются данные о значении *MYD88* в формировании аутоагрессии, иммунного дисбаланса в моделях с «выключением» *MYD88* или при его мутациях [2, 3]. В настоящее время доказано, что *MYD88* обеспечивает взаимодействие между адаптивной и врожденной иммунной системами, участвует в патогенезе аутоиммунных заболеваний или приобретенных иммунодефицитных состояниях. При изучении клональных заболеваний лимфоидной ткани установлено, что мутация в гене *MYD88L254P* входит в состав лимфоидного клонального гемопоэза [4], моноклональной гаммапатии неопределенного значения, тесно ассоциирована с макроглобулинемией Вальденстрема и коррелирует с плазмоклеточной дифференцировкой и высоким уровнем моноклонального М-парапротеина, встречается при нодальных, экстранодальных и спленических лимфомах из клеток маргинальной зоны, в том числе, MALT-лимфомах орбиты (до 10 % наблюдений)

[5–10], а также при В-ХЛЛ (2–3 %) [11]. Кроме того, мутация в гене *MYD88* детектируется при диффузных В-крупноклеточных лимфомах (ДВККЛ) ABC-типа, входит в генотип ДВККЛ С5/MCD (примерно 29 % от всех ДВККЛ), встречается преимущественно в иммунопривилегированных органах [12–14].

Первичная ДВККЛ ЦНС относится к лимфоме иммунопривилегированных органов и характеризуется в рамках геномного профиля мутаций в *MYD88*. Данный диагноз может быть установлен при тщательном обследовании больного, исключении других зон поражения, синдрома Бинга — Нила, и при доказательстве изолированного поражения ЦНС, а в ликворе, как минимум, должна быть обнаружена мутация в *MYD88*. В данной сложной группе больных, включая первичные витреоретинальные лимфомы, получение биопсийного материала крайне затруднено или сопряжено с неврологическим дефицитом, осложнениями оперативного вмешательства. Поэтому использование молекулярного вида диагностики в редких клинических ситуациях, изложенных в статье Д. А. Королевой и соавт. [1], обосновано, но необходим крайне взвешенный подход в плане рекомендаций по расширению использования данного метода диагностики для установления нозологии лимфомы.

Повышение чувствительности определения аллельной нагрузки мутаций при использовании методов секвенирования нового поколения может иметь оборотную сторону и привести к детекции низкой аллельной нагрузки *mutMYD88 L265P* в рамках лимфоидного клонального гемопоэза у больных старшей возрастной группы, а опухоль ЦНС может иметь иной генез. С учетом новых сведений о возникновении *mutMYD88 L254P* не только на уровне костномозговой лимфоидной клетки-предшественницы, но и на уровне циркулирующей пре-фолликулярной В-клетки, и включении *mutMYD88* в лимфоидный клональный гемопоэз [15], пока вызывает сомнение возможность использования свободной опухолевой ДНК для мониторинга минимальной остаточной болезни при первичной ДВККЛ ЦНС или экстранодальных/нодальных ДВККЛ с MCD/C5 генотипом. Это требует дополнительных исследований.

Кроме того, использование молекулярной диагностики не наряду, а вместо патоморфологического исследования биопсийного материала может привести к размыванию критериев диагностики лимфом с риском установления неверного диагноза. Известно, что одни и те же мутации в генах характеризуют целые группы нозологических форм В- или Т-клеточных лимфом. Например, В-клетка фолликулярного происхождения со сходными соматическими мутациями дает начало, по крайней мере, трем нозологическим формам В-клеточных лимфом: фолликулярной лимфоме, В-клеточной лимфо-

ме высокой степени злокачественности, диффузной В-крупноклеточной лимфоме GCB-типа.

Таким образом, использованный авторами метод молекулярной диагностики первичной ДВККЛ ЦНС представляется обоснованным в данных редких клинических ситуациях, но необходимо всегда иметь

в виду, что молекулярная диагностика не может заменить патоморфологического исследования биопсийного материала при установлении диагноза В- и Т-клеточных лимфом и является дополнительным методом исследования в рамках интегральной диагностики опухолей лимфоидной ткани.

Литература / References

1. Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О. и др. Безбиопсийная диагностика первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Гематология и трансфузиология. Гематология и трансфузиология. 2024;69(3):368-383. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383 X-X. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-00-00.
2. Netea M.G., Wijmenga C., O'Neill L.A. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility. *Nat Immunol.* 2012; 13(6): 535–42.
3. von Bernuth H, Picard C, Puel A, Casanova JL. Experimental and natural infections in MyD88- and IRAK-4-deficient mice and humans. *Eur J Immunol.* 2012; 42(12): 3126–35.
4. Niroula A., Sekar A., Murakami M., et al. Distinction of lymphoid and myeloid clonal hematopoiesis *Nat. Med.* 2021; 27(11): 1921–7. DOI: 10.1038/s41591-021-01521-4.
5. Treon S.P., Xu L., Guerrero M.L., Jimenez C., et al. Genomic Landscape of Waldenstrom Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 1198–208. DOI: 10.1200/JCO.19.02314.
6. Schmidt J., Federmann B., Schindler N., et al. MYD88 L265P and CXCR4 mutations in lymphoplasmacytic lymphoma identify cases with high disease activity. *Br J Haematol.* 2015; 169(6): 795–803. DOI: 10.1111/bjh.13361.
7. Dogliotti I., Jimenez C., Varettoni M., et al. Diagnostics in Waldenstrom's macroglobulinemia: a consensus statement of the European Consortium for Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Leukemia.* 2023; 37: 388–95. DOI: 10.1038/s41375-022-01762-3.

8. Martinez-Lopez A., Curiel-Olmo S., Mollejo M., et al. MYD88 (L265P) Somatic Mutation in Marginal Zone B-cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(5): 644–51. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000411.
9. Parry M., Rose-Zerilli M.J., Ljungstrom V., et al. Genetics and Prognostication in Splenic Marginal Zone Lymphoma: Revelations from Deep Sequencing. *Clin Cancer Res.* 2015; 21: 4174–83. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2759.
10. Pillonel V., Juskevicius D., Ng C.K.Y., et al. High-throughput sequencing of nodal marginal zone lymphomas identifies recurrent BRAF mutations. *Leukemia.* 2015; 32: 2412–26. DOI: 10.1038/s41375-018-0082-4.
11. Nadeu F., Diaz-Navarro A., Delgado J., et al. Genomic and Epigenomic Alterations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Ann Rev Pathol.* 2020; 15: 149–77. DOI: 10.1146/annurev-pathm-echdis-012419-032810.
12. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat. Med.* 2018; 24: 679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
13. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
14. Lacy S.E., Barrans S.L., Beer P.A., et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: A Haematological Malignancy Research Network report. *Blood.* 2020; 135: 1759–71. DOI: 10.1182/blood.2019003535.
15. von Beck K., von Beck T., Ferrel P.B., et al. Lymphoid clonal hematopoiesis: implications for malignancy, immunity, and treatment. *Blood Cancer J.* 2023; 13(1): 5. DOI: 10.1038/s41408-022-00773-8.

Информация об авторе

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Поступила: 31.10.2024

Принята к печати: 02.12.2024

Information about the author

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathological Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Received 31 Oct 2024

Accepted 02 Dec 2024