

Національний інститут раку, Київ

# ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ЕКСПРЕСІЯ c-MYC ЗАЛЕЖНО ВІД ПІДТИПУ ДИФУЗНОЇ В-ВЕЛИКОКЛІТИННОЇ ЛІМФОМИ



І.А. Крячок, А.В. Мартинчик,  
К.С. Філоненко, Я.А. Степанішина,  
Є.В. Кущевий, М.С. Кротевиц

Адреса:  
Крячок Ірина Анатоліївна  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку

**Ключеві слова:** імуногістохімічна експресія c-MYC, молекулярні підтипи дифузної В-великоклітинної лімфоми, ДВКЛ з клітин гермінального центру, ДВКЛ з активованих В-клітин.

Нещодавно виділено два молекулярні підтипи дифузної В-великоклітинної лімфоми, що характеризуються різною виживаністю та прогнозом захворювання. У статті наведено результати дослідження частоти випадків дифузної В-великоклітинної лімфоми з позитивною експресією c-MYC у різних молекулярних підгрупах цієї хвороби.

## АКТУАЛЬНІСТЬ

На основі визначення профілю експресії генів нещодавно виділено два молекулярні підтипи дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВКЛ) з різними ознаками експресії генів, що вказують на різні етапи диференціювання пухлинних клітин. Експресія генів одного підтипу характерна для клітин гермінального центру (ДВКЛ з клітин гермінального центру), а експресія генів другого підтипу в нормі може бути викликана активацією В-лімфоцитів периферичної крові *in vitro* (ДВКЛ з активованих В-клітин). За даними А. Alizadeh та співавторів, 5-річна загальна виживаність для першої групи пацієнтів становить 76% і тільки 16% — для хворих із другим підтипом [1].

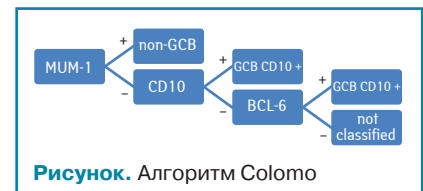
У зв'язку з високою вартістю обладнання, необхідністю проводити дослідження на свіжозамороженому матеріалі та складністю методики визначення профілю експресії генів застосування цього методу у рутинній клінічній практиці для визначення прогнозу захворювання обмежене, у зв'язку з чим продовжується пошук імуногістохімічних алгоритмів для розподілення ДВКЛ на молекулярні підтипи.

За даними вищезазначених дослідників, що проаналізували 155 хворих з ДВКЛ, які отримували однакову антрацикліновмісну терапію, навіть серед випадків ДВКЛ із клітин гермінального центру відмічалася значна гетерогенність показника загальної виживаності. Найбільша різниця у виживаності була зареєстрована між групами пацієнтів з імуногістохімічною експресією CD10<sup>-</sup> Bcl-6<sup>+</sup> MUM-1<sup>-</sup> та CD10<sup>+</sup> Bcl-6<sup>+</sup> MUM-1<sup>+</sup> (p=0,002). Медіана виживаності в першій групі становила 143 міс, а в останній — лише 11 міс [2].

Одним із найбільш розповсюджених алгоритмів визначення підтипу ДВКЛ є алгоритм **Colomo**, згідно з яким до фенотипу не з клітин гермінального центру (non-GCB) слід відносити випадки з по-

зитивною експресією MUM-1. Випадки з негативною експресією MUM-1 і позитивною експресією CD10 належать до GCB фенотипу (з клітин гермінального центру). Хворі на ДВКЛ з негативною експресією MUM-1 та CD10 і позитивною експресією також були віднесені до групи GCB, а випадки з негативною експресією усіх трьох маркерів вважалися такими, які неможливо класифікувати (not classified) [3].

Схематично такий алгоритм представлено на [рисунок](#).



**Рисунок.** Алгоритм Colomo

Протоонкоген c-MYC, розміщений на хромосомі 8q24, належить до генів, що найчастіше беруть участь у канцерогенезі. Протягом останніх трьох десятиріч було показано, що цей ген належить до найважливіших факторів транскрипції 10–15% людських генів. c-MYC контролює велику кількість клітинних функцій, включаючи клітинний цикл, ріст клітини, виживаність, клітинний метаболізм і біосинтез та мітохондріальні функції [4].

Високий рівень експресії протеїну c-MYC асоціюється з гіршою виживаністю, незалежно від міжнародного прогностичного індексу [5]. ДВКЛ не з клітин гермінального центру також характеризуються гіршою виживаністю [2]. Однак питання частоти c-MYC-позитивних випадків у різних молекулярних підгрупах залишається недостатньо вивченим [6, 7].

Метою нашого дослідження було проведення порівняння імуногістохімічної експресії c-MYC у пацієнтів із різними підтипами ДВКЛ.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано 35 хворих на ДВКЛ, що перебували під спостереженням та отримали лікування в Національному інституті раку з 2011 по 2017 р., для яких було можливо ретроспективно оцінити приналежність до підтипу ДВКЛ за алгоритмом Colomo та визначити експресію с-МҮС. Порівняння часток у двох групах проведено за допомогою методу кутового перетворення Фішера (з урахуванням поправки Йейтса).

## РЕЗУЛЬТАТИ

За алгоритмом Colomo пацієнти з молекулярним підтипом GCB становили 33%, а з підтипом non-GCB — 67% випадків. Усього зареєстровано 30% хворих з с-МҮС<sup>+</sup> статусом захворювання, у цій групі не було випадків із GCB-підтипом ДВКЛ ( $0,0\% \leq D \leq 17,3\%$ ,  $p=0,05$ ), тоді як в групі non-GCB частка хворих із с-МҮС<sup>+</sup> статусом становила 40% ( $21,2\% \leq D \leq 60,5\%$ ,  $p=0,05$ ) (таблиця).

При порівнянні двох часток методом кутового перетворення Фішера (з ураху-

Таблиця. с-МҮС<sup>+</sup> експресія залежно від молекулярного підтипу ДВКЛ

Підтип/імуногістохімічна експресія с-МҮС	с-МҮС <sup>+</sup>	с-МҮС <sup>-</sup>	Усього
GCB	0	10	10
non-GCB	10	15	25
Усього	10	25	35

ванням поправки Йейтса)  $T=2,34$ , кількість ступенів вільності  $k=33$ , виявлено різницю на рівні значущості  $p=0,025$ .

Таким чином, с-МҮС<sup>+</sup> ДВКЛ достовірно частіше зустрічаються в групі non-GCB порівняно з хворими із GCB-підтипом ( $p=0,025$ ).

## ВИСНОВКИ

При порівнянні частоти с-МҮС<sup>+</sup> випадків у групах non-GCB та GCB пацієнтів із ДВКЛ встановлено, що позитивна імуногістохімічна експресія с-МҮС достовірно частіше реєструється в групі з non-GCB підтипом ДВКЛ. Non-GCB підтип ДВКЛ та с-МҮС<sup>+</sup> експресія, за даними літератури, є несприятливими факторами прогнозу. Для з'ясування прогностичної ролі кожного з цих чинників необхідно проведення подальших досліджень з більшою вибіркою пацієнтів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Alizadeh A., Eisen M., Davis R. et al. (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 403(6769): 503–11.
2. Anderson J., Fordham S., Overman L. et al. (2009) Immunophenotyping of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) defines multiple sub-groups of germinal centre-like tumours displaying different survival characteristics. *Int. J. Oncol.*, 35(5): 961–71.
3. Colomo L., Lopez-Guillermo A., Perales M. et al. (2003) Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 101(1): 78–84.
4. Knoppfner P. (2007) Myc goes global: New tricks for an old oncogene. *Cancer Res.*, 67: 5061–5063.
5. Kluk M., Chapuy B., Sinha P. et al. (2012) Immunohistochemical detection of MYC-driven diffuse large B-cell lymphomas. *PLoS ONE*, 7: e33813.
6. Gupta M., Maurer M.J., Wellik L.E. et al. (2012) Expression of Myc, but not pSTAT3, is an adverse prognostic factor for diffuse large B-cell lymphoma treated with epratuzumab/R-CHOP. *Blood*, 120(22): 4400–4406.
7. Kawamoto K., Takizawa J., Miyoshi H. (2015) Clinical Significance of MYC, BCL2 and BCL6 Rearrangement and Protein Expression in GCB and Non-GCB Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*, 126: 1445.

## Иммуногистохимическая экспрессия с-МҮС в зависимости от подтипа диффузной В-крупноклеточной лимфомы

И.А. Крячок, А.В. Мартыничук, Е.С. Филоненко, Я.А. Степанюшина, Е.В. Куцевой, М.С. Кротевич

Национальный институт рака, Киев

**Резюме.** Недавно выделены два молекулярных подтипа диффузной В-крупноклеточной лимфомы, характеризующихся различной выживаемостью и прогнозом заболевания. В статье приведены результаты исследования частоты случаев диффузной В-крупноклеточной лимфомы с положительной экспрессией с-МҮС в различных молекулярных подгруппах этой болезни.

**Ключевые слова:** иммуногистохимическая экспрессия с-МҮС, молекулярные подтипы диффузной В-крупноклеточной лимфомы, ДВКЛ из клеток герминального центра, ДВКЛ из активированных В-клеток.

## Immunohistochemical c-MYC expression in different subtypes of diffuse large B-cell lymphoma

I.A. Kriachok, A.V. Martynychuk, K.S. Filonenko, Y.A. Stepanishyna, Y.V. Kushchevyyi, M.S. Krotevych

National Cancer Institute, Kyiv

**Summary.** Recently, two molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma have been identified that are characterized by different survival and disease prognosis. The results of the frequency of cases of diffuse large B-cell lymphoma with positive expression of c-MYC in various molecular subgroups are provided in the article.

**Key words:** immunohistochemical expression of c-MYC, molecular subtypes of DLBCL, germinal center B-cells subtype, activated B cells subtype of DLBCL.