

## ДИАГНОСТИКА «DOUBLE-HIT» ЛИМФОМ

*Т.Н. Обухова, Е.А. Барях, Г.А. Алимова, И.В. Клеина, Л.А. Гребенюк, А.М. Ковригина, И.Б. Капланская, С.А. Луговская, Ю.Ю. Лорие, Е.Е. Звонков, А.У. Магомедова, С.А. Черныш, Т.И. Колошейнова, А.К. Морозова, Г.Д. Петрова, Е.С. Нестерова, Е.В. Римашевская, О.А. Гаврилина, А.А. Семенова, Е.Н. Паровичникова, С.К. Кравченко, Е.В. Домрачева, Н.Н. Тупицын, И.А. Воробьев,*

*1 ФГБУ Гематологический научный центр яМЗ РФ;*

*2 Кафедра клинической лабораторной диагностики РМАПО МЗ РФ;*

*3 ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН;*

*4 ГКБ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы; 5 ЦКБ №2 им Н.А. Семашко ОАО «РЖД», г. Москва*

Транслокации локуса гена С-МҮС/8q24 являются цитогенетическими маркерами лимфомы Беркитта, но могут выявляться в редких случаях при других лимфатических опухолях в качестве вторичного хромосомного нарушения. «Doublehit» лимфомы характеризуются наличием транслокаций С-МҮС в сочетании с другими транслокациями в повторяющихся точках разрывов, такими как BCL2/18q21, BCL6/3q27 и CCND1/11q13. За 12-летний период в лаборатории кариологии ГНЦ «Double-hits» выявлены у 15 пациентов В-клеточными лимфомами; 9 женщин и 6 мужчин; средний возраст 56 лет (30-79). 10 больным выполнено стандартное цитогенетическое исследование и FISH, у 4 больных только парафиновые блоки, у 1 — отпечатки опухоли были доступны для FISH исследования. Для FISH использовали ДНК-пробы: LSI С-МҮС/IGH, сер 8 DF TP; LSI С-МҮС BAP; LSI BCL-2/IGH DF TP; LSI BCL-2 BAP; LSI BCL-6 BAP; LSI CCND1/ IGH DF TP и LSI CCND1 BAP (Abbott); XL IGL BAProbe и XL IGK BAP (MetaSystems). Из 10 первичных больных у 7 диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) (по классификации ВОЗ 2008 г.: В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, занимающая промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта), у 1 — фолликулярная лимфома (ФЛ), у 1 — В-острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), у 1 — В-лимфобластная лимфома, «зрелый иммуноподвариант». У 2 пациентов С-МҮС-транслокации выявлены в рецидиве заболевания (1 — ФЛ, 1 — лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), бластоидный вариант), через 9 лет и 8 месяцев соответственно от момента ремиссии. У одного больного с моноклональной гаммапатией неясной этиологии (MGUS) и одного множественной миеломой (ММ) через 2 и 5 лет соответственно заболевание прогрессировало в С-МҮС+ плазмобластный лейкоз и экстрамедуллярную плазмцитому. У 2 больных ДВККЛ транслокации С-МҮС при FISH не выявлялись в дебюте, но обнаружены через 5 и 8 месяцев в прогрессии заболевания. В 9 случаях транслокации С-МҮС выявлялись в сочетании с перестройками BCL2 (ДВККЛ -6, ОЛЛ -2, ФЛ — 1); в 3 случаях ДВККЛ с BCL6; в 3 случаях (ЛКМЗ — 1, ММ — 2) с CCND1. Характерные для лимфомы Беркитта транслокации С-МҮС с Ig хромосомными партнерами выявлены в 7 случаях: IgH/14q32 — 3, включая сложную транслокацию t(8;11;14)(q24;q13;q32) у больного с экстрамедуллярной плазмцитомой; Igλ/22q11 — 3, Igκ/2p12 — 1. В 8 случаях были выявлены не встречающиеся при лимфоме Беркитта транслокации С-МҮС с не-Ig хромосомными партнерами. У 1 пациентки ДВККЛ в составе тетраплоидного клона обнаружены транслокации IgH/14q32 в обоих аллелях — t(8;14)(q24;q32) +

t(14;18)(q32;q21). Ki-67~100% наблюдалась во всех случаях, за исключением пациентов ЛКМЗ (42%) и В-ОЛЛ (59%). Во всех случаях ДВККЛ в случаях В-лимфобластной лимфомы и экстрамедуллярной плазмцитомы морфологическая картина соответствовала Беркиттоподобной лимфоме. У 2 пациентов с цитогенетическим маркером зрелоклеточной лимфатической опухоли — фолликулярной лимфомы (транслокации с вовлечением локуса гена Bcl2/18q21) выявлен «незрелый» иммунофенотип, соответствующий пре-В-ОЛЛ и В-лимфобластной лимфоме (TDT+). Во всех случаях клиническое течение характеризовалось быстрой прогрессией, продвинутыми стадиями заболевания, высоким уровнем ЛДГ, экстранодальными очагами поражения и низкой выживаемостью больных. Медиана выживаемости составила 6 месяцев.

**Заключение.** «Double-hit» лимфомы являются преимущественно экстранодальными агрессивными опухолями с определенными клиническими и морфологическими чертами лимфомы Беркитта; преобладают женщины; средний возраст 56 лет; характеризуются химиорезистентностью и низкой выживаемостью больных. Диагностика «Double-hit» лимфом возможна только на основании цитогенетического исследования. Цитогенетически характеризуются наличием первичного хромосомного нарушения (BCL2/18q21, BCL6/3q27 или CCND1/11q13) и перестройками C-MYC, чаще с не-Ig хромосомными партнерами. Вторичные транслокации C-MYC могут выявляться как в момент установления диагноза, так и возникать в ходе болезни (прогрессии/рецидиве) при отсутствии в дебюте у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, фолликулярной лимфомой, В-острым лимфобластным лейкозом, В-лимфобластной лимфомой, лимфомой из клеток мантийной зоны и плазмоклеточными опухолями.