

Роль транслокаций с участием локусов генов *c-MYC/8q24*, *BCL2/18q21* и/или *BCL6/3q27* у больных фолликулярной лимфомой. Ретроспективный анализ данных одноцентрового исследования

А.Е. Мисюрина¹, С.К. Кравченко¹, А.М. Ковригина¹, А.У. Магомедова¹, Л.В. Пластинина¹, Т.Н. Обухова¹, А.В. Мисюрин², В.А. Мисюрин², Л.А. Гребенюк¹, Ф.Э. Бабаева¹, Е.А. Барях³, А.И. Воробьев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³Городская клиническая больница №52, Москва, Россия

Резюме

Цель работы: сопоставить клинические характеристики и результаты терапии больных фолликулярной лимфомой (ФЛ) с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC/8q24*, *BCL2/18q21* и/или *BCL6/3q27* и больных В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности [high-grade B-cell lymphoma (HGBL)], double-hit (DH).

Материалы и методы. С 2004 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России наблюдались 12 больных с диагнозом HGBL DH и 6 больных ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*. Мы выполнили сравнительный ретроспективный анализ клинических характеристик в обеих группах пациентов. В качестве первичных конечных точек оценена частота полных ремиссий (ПР) и прогрессирования заболевания (Прогр), в качестве вторичных – общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ).

Результаты. У 5 больных с HGBL DH выявлены транслокации с участием локусов генов *c-MYC/BCL6*, у 7 – *c-MYC/BCL2*; у 2 с диагнозом ФЛ – *c-MYC/BCL2*, у 3 – *c-MYC/BCL6*, у 1 – *c-MYC/BCL2/BCL6*. Цитологический тип ФЛ представлен ФЛ 3А с бластоидной морфологической картиной в 2 случаях, ФЛ 3В в 4 случаях, 3 из которых имели признаки гистологической трансформации. Больные HGBL DH и ФЛ не имели значимых различий по клиническим характеристикам. Так, большинство из них имели распространенную стадию заболевания, повышенную активность лактатдегидрогеназы, высокую частоту вовлечения экстранодальных областей и костного мозга. Уровень пролиферативной активности Ki-67 был значимо выше у больных HGBL DH ($p < 0,05$). Больные HGBL DH получали терапию по протоколам R-BL-M-04, R-(DA)-EPOCH, CHOP-21±R, больные ФЛ – R-CHOP-21 или R-(DA)-EPOCH. Частота ПР у больных HGBL DH и ФЛ составляла 42 и 33% соответственно. Частота прогрессирования заболевания – 50% в обеих группах. Двухлетняя ОВ больных HGBL DH и ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* составила 50 и 42% соответственно, $p = 0,85$; 2-летняя БСВ – 33% в обеих группах, $p = 0,8$.

Заключение. Мы продемонстрировали агрессивно протекающий вариант ФЛ 3-го цитологического типа с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*, который характеризовался столь же негативным прогнозом, как и HGBL DH.

Ключевые слова: HGBL DH, фолликулярная лимфома, транслокации с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*, прогноз заболевания.

Для цитирования: Мисюрина А.Е., Кравченко С.К., Ковригина А.М. и др. Роль транслокаций с участием локусов генов *c-MYC/8q24*, *BCL2/18q21* и/или *BCL6/3q27* у больных фолликулярной лимфомой. Ретроспективный анализ данных одноцентрового исследования. Терапевтический архив. 2019; 91 (7): 52–62. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000070

The role of translocations involving *c-MYC/8q24*, *BCL2/18q21* and/or *BCL6/3q27* genes in patients with follicular lymphoma. Retrospective analysis of single-centre data

А.Е. Мисюрина¹, С.К. Кравченко¹, А.М. Ковригина¹, А.У. Магомедова¹, Л.В. Пластинина¹, Т.Н. Обухова¹, А.В. Мисюрин², В.А. Мисюрин², Л.А. Гребенюк¹, Ф.Э. Бабаева¹, Е.А. Барях³, А.И. Воробьев¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

Aim of the issue was to compare clinical characteristics and treatment results of patients with follicular lymphoma (FL) with translocations involving loci of *c-MYC/8q24*, *BCL2/18q21* and/or *BCL6/3q27* genes and patients with high-grade B-cell lymphoma [High-grade B-cell lymphoma (HGBL), double-hit (DH)].

Materials and methods. Since 2004 to 2017 years in National Research Center for Hematology 12 patients with high-grade B-cell lymphoma double-hit (HGBL DH) and 6 FL patients with translocations involving *c-MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* had been treated. We performed a comparative analysis of clinical characteristics in both groups. As primary endpoints was assessed frequency of complete remission (CR) or progressive disease (PD); as secondary endpoints – overall (OS) and event-free survival (EFS).

Results. 5 patients with HGBL DH had *c-MYC/BCL6*, 7 – *c-MYC/BCL2* rearrangements; 2 patients with FL had *c-MYC/BCL2*, 3 – *c-MYC/BCL6*, 1 – *c-MYC/BCL2/BCL6* rearrangements. FL was represented by grade 3A in 2, grade 3B – in 4 cases, 3 of them had large-cell transformation. In HGBL DH and FL patients had no significant differences in clinical characteristics. The majority of patients had a widespread tumour, increased LDH activity, high frequency of extranodal and bone marrow involvement. Ki-67 expression level was lower in patients with FL ($p < 0,05$). Patients with HGBL DH were treated with R-BL-M-04, R-(DA)-EPOCH, CHOP-21±R, with FL – R-CHOP-21 or R-(DA)-EPOCH. Frequency of CR in HGBL DH and FL was 42% and 33%, respectively. Frequency of PD was 50% in both groups. Two-year OS of patients with HGBL DH and FL harbouring *c-MYC*, *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements was 50% and 42% respectively, $p = 0,85$. Two-year EFS was 33% in both groups, $p = 0,8$.

Conclusions. We presented highly aggressive variant of FL grade 3 harbouring *c-MYC*, *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements that had similarly poor prognosis as patients with HGBL DH.

Keywords: HGBL DH, FL harbouring *c-MYC*, *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements, prognosis.

For citation: Misyurina A.E., Kravchenko S.K., Kovrigina A.M., et al. The role of translocations involving *c-MYC/8q24*, *BCL2/18q21* and/or *BCL6/3q27* genes in patients with follicular lymphoma. Retrospective analysis of single-centre data. Therapeutic Archive. 2019; 91 (7): 52–62. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000070

Ауто-ТСК – трансплантация аутологичных стволовых клеток
 БСВ – бессобытийная выживаемость
 ВКЛН – В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, занимающая промежуточное положение между ДВККЛ и ЛБ
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома
 ИГХ – иммуногистохимическое исследование
 ЛБ – лимфома Беркитта
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 ОВ – общая выживаемость
 ПР – полная ремиссия
 ЧР – частичная ремиссия

ФЛ – фолликулярная лимфома
 Прогр – прогрессирование заболевания
BCL2-R – транслокация с участием локуса гена *BCL2*
BCL6-R – транслокация с участием локуса гена *BCL6*
c-MYC-R – транслокация с участием локуса гена *c-MYC*
 FISH – fluorescence in situ hybridization – флюоресцентная гибридизация *in situ*
 HGBL DH – high grade B-cell lymphoma double-hit – В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности
 HGBL NOS – high grade B-cell lymphoma not otherwise specified – В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности неспецифицированная

Термин “double-hit” (DH) первоначально использовался для того, чтобы выделить в одну категорию опухоли с транслокациями с участием локусов гена *c-MYC*, кодирующего мощный транскрипционный фактор, и других генов (*BCL2*, *BCL6*, *CCND1*) в повторяющихся точках разрыва [1, 2]. Несмотря на различные терапевтические подходы, DH лимфомы характеризуются плохим прогнозом. Общая выживаемость (ОВ) составляет менее 2 лет [1, 3–9]. Хромосомные поломки у больных DH лимфомами имеют негативное прогностическое значение, так как приводят к значительному ускорению пролиферативного потенциала опухолевых клеток и в то же время резистентности к апоптотической гибели [1, 10].

Транслокация с участием локуса гена *c-MYC* может встречаться в качестве вторичного онкогенного события и при других вариантах опухолей системы крови, таких как множественная миелома, мантийноклеточная лимфома, В-клеточный хронический лимфолейкоз [11–14] и фолликулярная лимфома (ФЛ) [15, 16]. Транслокация с участием локуса гена *c-MYC* может происходить либо метахронно с клинически очевидной фазой индолентной опухоли, либо

синхронно, к моменту клинической манифестации заболевания [1, 10, 17, 18].

Основные клинико-биологические особенности double- и triple-hit лимфом подробно охарактеризованы различными исследовательскими группами в период с 2008 по 2014 г. [1, 3–9, 19, 20].

Однако в данных работах группы больных были гетерогенны и включали больных с амплификацией локусов генов *c-MYC*, *BCL2/BCL6*, больных с индолентными лимфомами (наиболее часто ФЛ), что привело к трудностям сравнительного анализа (табл. 1).

В пересмотренной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) классификации опухолей лимфоидной ткани 2017 г. лимфомы с различной гистологической картиной объединены в одну нозологическую форму В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности double-hit на основании факта выявления двух транслокаций с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*, за исключением случаев, соответствующих критериям ФЛ или В-лимфобластной лимфомы [21]. Случаи с промежуточными морфологическими признаками между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) и лимфомой Беркитта (ЛБ) [В-клеточная лимфома неклассифицируемая (ВКЛН), занимающая промежуточное положение между ДВККЛ и ЛБ, согласно классификации ВОЗ 2017 г.] без указанных транслокаций в пересмотренной классификации отнесены в группу В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности неспецифицированной (HGBL NOS) на основании «промежуточного» профиля экспрессии генов [21–25].

В настоящий момент есть лишь небольшое число публикаций, оценивающих роль транслокаций с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2/BCL6* у больных ФЛ [23]. Недостаточно изучены прогноз и тактика терапии больных ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2/BCL6*.

Как указывалось ранее, в большинстве публикаций, посвященных DH лимфомам, до 20% больных исследуемой группы имели анамнез или текущий диагноз ФЛ [4, 8, 9, 26–31].

В 2012 г. S. Li и соавт. показали, что наличие ФЛ в анамнезе имеет тенденцию быть неблагоприятным прогностическим фактором у больных “double-hit” лимфомой с реаранжировками генов *c-MYC* и *BCL2* (трансформация ФЛ в HGBL DH). При сравнении 10 больных с анамнезом ФЛ и 39 больных с *de novo* DH лимфомой медиана ОВ у больных с анамнезом ФЛ составила 7,8 мес против 48 мес у больных *de novo* DH лимфомой ($p=0,065$). Однако при

Сведения об авторах:

Кравченко Сергей Кириллович – к.м.н., зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Ковригина Алла Михайловна – д.б.н., проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Магомедова Аминат Умарасхабовна – д.м.н., в.н.с. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Пластилина Любовь Васильевна – к.м.н., врач-гематолог консультативного гематологического отд-ния с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Обухова Татьяна Никифоровна – к.м.н., зав. лаб. кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Мисюрин Андрей Витальевич – д.б.н., зав. лаб. рекомбинантных опухолевых антигенов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Мисюрин Всеволод Андреевич – к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Гребенюк Любовь Алексеевна – лабораторный генетик лаб. кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Бабаева Фатима Эльшиновна – врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Барях Елена Александровна – врач-гематолог отд-ния гематологии и интенсивной терапии ГКБ №52

Воробьев Андрей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф., главный н.с. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Контактная информация:

Мисюрин Анна Евсеевна – к.м.н., врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; e-mail: anna.lukina1@gmail.com

Таблица 1. Доля больных индолентными лимфомами в исследованиях, посвященных ДН лимфомам

Исследовательская группа	Доля больных с анамнезом ФЛ (%)	Доля больных с диагнозом ФЛ (%)
N.A. Johnson и соавт., 2009	20/54 (37)	1/54 (2)
N. Tomita и соавт., 2009	5/27 (19)	18/27 (66); 2 случая комбинированной лимфомы (ФЛ 2-й цитологической градации + индолентная лимфома), 1 случай ФЛ 3А, 1 случай ФЛ 3В, 14 случаев индолентной лимфомы
M. Snudrel и соавт., 2010	5/20 (25); 3 – ФЛ цитологической градации 1–2, 2 – ФЛ с бластоидными морфологическими признаками	–
M.O. Pedersen и соавт., 2012, 2014	10/23 (44)	–
Акурек и соавт., 2012	Н/д	1/7 (14) ФЛ 3В с фокусами ДВККЛ
R. Kanagal-Shamanna и соавт., 2012	4/9 (44)	1/9 (11) ФЛ с бластоидными морфологическими признаками
Y. Oki и соавт., 2014	14/129 (11)	7/129 (5) ФЛ+ ДВККЛ, 2/129 (2) – ФЛ 3-й цитологической градации
A.M. Petrich и соавт., 2014	67/311 (22)	7 (2)

Примечание. Здесь и далее: Н/д – нет данных.

многофакторном анализе данные различия не подтвердились [26]. R. Kanagal-Shamanna и соавт. в 2012 г. не выявили значимого влияния анамнеза ФЛ на ОВ у больных ДН лимфомой ($p=0,99$) на небольшой когорте больных (22 больных: 7 с анамнезом индолентной лимфомы и 15 – без) [32].

Другими исследовательскими группами (А.М. Petrich и соавт. в 2014 г.; Y. Oki и соавт. в 2014 г.) также не выявлено значимых различий в ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) у больных ДН лимфомой в зависимости от анамнеза ФЛ [29, 30].

В 2016 г. S. Li и соавт. провели ретроспективный анализ 157 случаев *MYC/BCL2* ДН лимфомы [33]. У 108 больных заболевание выявлено *de novo* и у 49 больных зафиксирован анамнез ФЛ или другой В-клеточной лимфомы. Группы пациентов не различались по клинико-лабораторным характеристикам ($p>0,05$) [33]. Также не выявлено влияния анамнеза индолентной лимфомы на ОВ, возможно, вследствие того, что прогноз в обеих группах был одинаково неблагоприятный (2-летняя ОВ – 47%). Частота полной ремиссии (ПР) была ниже в группе больных с трансформацией зрелоклеточной лимфомы в сравнении со случаями *de novo* ДН лимфом, однако данные различия не достигли статистической значимости – 33% против 48%, $p=0,107$. Достижение ПР на этапе индукции ремиссии и трансплантация аутологичных стволовых клеток (ауто-ТСК) были независимыми факторами, связанными с лучшими результатами ОВ у больных ДН лимфомой при многофакторном анализе. При стратификации роли ауто-ТСК у больных с ПР, частичной ремиссией (ЧР) или прогрессированием заболевания (Прогр) после индукционного этапа лечения, преимущества ауто-ТСК были очевидны только у больных с ЧР или с Прогр после терапии первой линии ($p=0,003$ и $p=0,09$ соответственно), но не у больных с ПР ($p=0,963$). Авторы указывают, что лишь части больным удалось достичь ПР перед ауто-ТСК. Таким образом, прогноз заболевания у больных *de novo* ДН *c-MYC/BCL2* лимфомой и имеющих анамнез ФЛ был одинаково неблагоприятный [33].

Интересно, что выявление транслокаций с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2* у больных *de novo* ФЛ является очень редким событием и встречается в 2–8% случаев ФЛ, отчасти ввиду того, что данное исследование не предусмотрено стандартным объемом диагностических мероприятий для больных ФЛ [34, 35]. Большинство публикаций относятся к описанию клинических случаев. Клиническое течение

в этих описаниях варьировало от индолентного до крайне агрессивного (обзор опубликованных данных представлен в табл. 2) [26, 34, 36–38]. Однако системный анализ 1992–2009 гг. представляет собой трудность вследствие устаревших к настоящему времени терапевтических подходов, недостаточной информации о пролиферативной активности клеток ФЛ.

В 2009 г. L. Christie и соавт. описали 7 случаев ФЛ 1–2-й цитологической градации с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2*. У двух больных отмечено индолентное течение заболевания, низкий индекс пролиферативной активности. В одном случае достигнута ремиссия на фоне иммунотерапии ритуксимабом. Однако 5 пациентов погибли в течение 5 лет после установления диагноза [34, 35, 37–39].

В 2016 г. Y. Miao и соавт. описали 7 случаев ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2* [40]. У большинства больных диагностирована ФЛ 2-й цитологической градации с участками ФЛ 3А и фокусами высокой пролиферативной активности. В одном случае у больного ФЛ 3А/3В цитологической градации индекс пролиферативной активности составлял 90%. Главной характеристикой этой группы больных была распространенная стадия заболевания. Несмотря на морфологические признаки индолентной лимфомы, заболевание характеризовалось агрессивным клиническим течением. Двое больных были резистентны к терапии R-СНОР-21, один погиб от осложнений после трансплантации аллогенных стволовых клеток. Терапия по программе R-ЕРОСН была успешна во всех случаях: 4/4 достигли ПР [40]. Это соотносится с наблюдениями P. Vafaii и соавт., опубликованными в 2017 г.

Таким образом, ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2* может иметь гетерогенное клиническое течение, возможно, в зависимости от цитологического типа и уровня пролиферативной активности опухолевых клеток.

Расхождения в клиническом течении заболевания могут объясняться тем, что появление вторичной перестройки локуса гена *c-MYC*, наряду с инактивацией генов-супрессоров опухолевого роста (*TP53*, *CDKN2A/B*, *B2M*), является одним из предрасполагающих факторов трансформации ФЛ [35, 41–50].

Бластоидная морфологическая картина у больных ФЛ может свидетельствовать о клинически агрессивном варианте опухоли. G. Vaidyanathan и соавт. в 2011 г. описали

Таблица 2. Эффективность лечения больных ФЛ с транслокациями с участием локусов генов с-МУС и BCL2. Обзор литературы

Ссылка	Число случаев	Цитологическая гра- дация ФЛ	Индекс проли- феративной активности, Ki-67 %	Стадия заболе- вания	Лечение	Ответ	Длительность периода наблю- дения, мес	Исход
T. Yano и соавт., 1992	1	3В	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	20	Трансформация в НGBL
Y. Kanda-Akano и соавт., 2004	1	2	Н/д	IVA	СНОР с интрастекальным введением метотрексата и цитарабина	ЧР	6	Умер
P.M. Voorhees и соавт., 2004	1	1	Н/д	Н/д	Р-СНОР	ЧР	24	Трансформация в В-ОЛЛ через 12 мес, НуртСVAD, умер
L. Christie и соавт., 2009	1	2	Н/д	IA	Лучевая терапия	ПР	62	Жив, без признаков возврата заболевания
	2	2	Н/д	ШВ	Дексаметазон, хлорамбуцил, циклофосфамид, преднизолон	ЧР	42	Короткая ремиссия, РСVP в рецидиве, далее – медленная прогрессия, жив
	3	2	Н/д	IVA	Хлорамбуцил, преднизолон	ЧР	49	Трансформация в НGBL, СНОР с хлорамбуцилом, краниальное облучение, умер
Yoshita и соавт., 2015	1	2	Н/д	II	Р-СНОР	ЧР	42	Прогрессия заболевания, жив
	2	2	Н/д	III	Р-СНОР	ПР	33	Жив
	3	3А	60–70	IV	Р-СНОР	Н/д	14	Умер
	4	3В	10	IV	Р-СНОР	ПР	36	Жив
Y. Miao и соавт., 2016	1	3А/3В	90	IVA	Ритуксимаб, ревлимид, ибрутиниб	На терапии	12,5	Жив, на терапии
	2	1–2	20	ШВ	Р-СНОР/Р-В	ЧР	25	Умер после алло-ТСК, выполненной в рецидиве
	3	2 (80%), 3А (20%)	15–40	ША	Р-СНОР/Р-В	ЧР	36	Жив с признаками активности заболевания, рецидив
	4	2 (90%), 3А (10%)	10–50	ШВ	Р-ЕРОСН	ПР	9	Жив в ПР
	5	3А	40	IIА	Р-ЕРОСН/Р-СНОР	ПР	54	Жив в ПР
	6	2 (90%), 3А (10%)	10	IVA	Р-ЕРОСН/Р-ВЕАМ	ПР	39	Жив в ПР, выполнена ауто-ТСК
	7	2 (80%), 3А (20%)	20–40	IVB	Р-ЕРОСН/Р-СНОР	ПР	9	Жив в ПР
P. Vafaï и соавт., 2017	1	2	10–20	IV	Р-ЕРОСН	ЧР	9	Жив, планируется ауто-ТСК

Примечание. Н/д – нет данных, алло-ТСК – трансплантация аллотенных стволовых клеток, ауто-ТСК – трансплантация аутологичных стволовых клеток.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных

№ п/п	Анамнез или настоящий диагноз ФЛ	Пол	Возраст, лет	ECOG	Стадия заболевания по классификации Ann-Arbor	Вовлечение более одной экстракраниальной области	Вовлечение костного мозга	Ki-67, %	LDH, Е/л
1	–	Ж	43	4	4	+	+	100	1824
2	–	М	37	4	4	+	–	100	4020
3	–	Ж	49	3	4	+	–	100	650
4	–	Ж	55	4	3	+	+	95	16678
5	–	М	52	2	4	+	–	95	317
6	–	Ж	49	1	2	–	–	100	383
7	–	Ж	30	4	4	+	+	80–90	486
8	–	Ж	40	2	4	+	+	90	706
9	–	Ж	74	2	4	+	+	84	454
10	–	М	37	2	4	+	–	80	1078
11	–	М	69	3	3	–	+	80	Н/д
12	–	Ж	29	2	4	+	Н/д	90	Н/д
13	+	Ж	53	2	3	–	+	60	359
14	+	Ж	33	2	4	+	–	40–50	394
15	+	М	43	3	4	+	+	70–80	1798
16	+	Ж	30	2	4	+	–	60–70	680
17	+	М	55	1	4	+	–	80	517
18	+	М	44	2	4	+	+	80	1877

Таблица 4. Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик в группах больных HGBL ДН и ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* [n (%)]

	HGBL ДН (n=12)	ФЛ с транслокациями с участием локусов генов <i>c-MYC</i> , <i>BCL2</i> и/или <i>BCL6</i> (n=6)	<i>p</i>
Пол (мужской)	4 (33)	3 (50)	0,4941
Медиана возраста, лет	46 (29–74)	43,5 (33–55)	0,8514
ECOG≥2	11/12 (92)	5/6 (83)	0,5959
III–IV стадия заболевания по классификации Ann-Arbor	11/12 (92)	6/6 (100)	0,4669
Более 1 очага экстракраниального вовлечения	10/12 (83)	6/6 (100)	0,2889
Вовлечение костного мозга	6/11 (55)	2/6 (33)	0,4024
Активность ЛДГ ≥N	9/10 (90)	4/6 (83)	0,247
Медиана Ki-67, %	93 (80–100)	75 (35–80)	0,0023

30 случаев ФЛ с бластоидной морфологической картиной с частотой встречаемости транслокаций с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2* в 50%. Медиана ОБ у больных ФЛ с бластоидными морфологическими признаками и транслокациями с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2* была крайне низкая и составила 7 мес против 26 мес в отсутствие указанных транслокаций ($p=0,005$) [51, 52].

Данные опубликованных исследований свидетельствуют о том, что прогноз больных ДН лимфомой не отличается в зависимости от того, был ли у них в анамнезе ФЛ. S. Li и соавт. сообщили о более низкой частоте достижения ПР у больных с предшествующим анамнезом ФЛ [33]. В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по лечению больных ФЛ, имеющих транслокации с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*. По имеющимся в литературе данным можно сделать вывод о том, что описываемый вариант ФЛ нуждается в более интенсивном лечении нежели R-СНОР. Предпочтительными могут быть интенсифицированные протоколы терапии (R-ЕРОСН/R-DA)-ЕРОСН).

Ранее показано, что ауто-ТСК не улучшает показатели выживаемости у больных HGBL ДН. В то же время необхо-

димы дальнейшие исследования, которые могли бы подтвердить преимущества проведения ауто-ТСК у больных ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* [53].

Материалы и методы

Мы проанализировали данные 18 больных, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2004 по 2017 г. (12 больных HGBL ДН, согласно пересмотренной ВОЗ классификации 2017 г., 6 больных с ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*). Все больные при госпитализации подписали информированное согласие на участие в анализе результатов лечения. Результат цитогенетического исследования был основным критерием включения больных. Редкая встречаемость HGBL ДН и ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* обусловила небольшой объем выборки. Анализируя медицинскую информацию, мы провели сравнительный анализ клинических характеристик больных в обеих группах, включая возраст, пол, статус по шкале ECOG, стадию заболевания по классификации Ann-Arbor,

Таблица 5. Иммуногистохимические и цитогенетические хакаактеристики опухоли у исследуемых пациентов

Диагноз	CD19	CD20	MUM1	CD10	BCL6	BCL2	<i>c-MYC</i> , %	Ki-67, %	<i>c-MYC-R</i>	<i>BCL2-R</i>	<i>BCL6-R</i>
ФЛ 3В	Н/д	+	+	–	+	+	Н/д	80	+	–	+
ФЛ 3А	Н/д	+	+	+	±	+	Н/д	60–70	+	+	–
ФЛ 3В с фокусами ДВККЛ	Н/д	+	+	–	+	–	80–90	70–80	+	–	+
ФЛ 3А	Н/д	+	Н/д	+	Н/д	+	60	40–50	+	+	–
ФЛ 3В с фокусами ДВККЛ	Н/д	+	+	+	+	–	Н/д	70–80	+	–	+
ФЛ, транс- формиро- ванная в ДВККЛ	Н/д	+	–	+	+	+	60	>80	+	+	+
HGBL DH	Н/д	+	–	+		±	80	>95	+	–	+
HGBL DH	+	–	Н/д	+	Н/д	Н/д	Н/д	84	+	–	+
HGBL DH	Н/д	+	Н/д	+	Н/д	–	Н/д	100	+	–	+
HGBL DH	Н/д	+	–	±	+	–	>80	80	+	–	+
HGBL DH	Н/д	+	+	Н/д	–	+	Н/д	100	+	–	+
HGBL DH	Н/д	+	+	+	–	+	95–100	>90	+	+	–
HGBL DH	Н/д	+	–	+	+	+	+	80	+	+	–
HGBL DH	Н/д	+	Н/д	+	Н/д	+	Н/д	100	+	+	–
HGBL DH	Н/д	+	–	–	+	+	50–60	90	+	+	–
HGBL DH	Н/д	+	Н/д	+	–	+	Н/д	90	+	+	–
HGBL DH	Н/д	+	Н/д	+	–	+	Н/д	100	+	+	–
HGBL DH	Н/д	+	+	+	+	+	Н/д	95	+	+	–

Примечание. Здесь и далее в табл.6: *c-MYC-R* – перестройка с участием локуса гена *c-MYC*; *BCL2-R* – перестройка с участием локуса гена *BCL2*; *BCL6-R* – перестройка с участием локуса гена *BCL6*, Н/д – нет данных.

наличие экстранодалных зон вовлечения, поражение костного мозга, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровень пролиферативной активности Ki-67 (%).

Всем больным выполнено морфологическое и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с использованием антител к CD10, CD20, BCL6, BCL2, *c-MYC*, MUM1, Ki-67, CD23, TdT, CD5, HGAL, CD34. Биоптаты опухоли во всех случаях исследованы с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* с целью выявления транслокаций с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6* с использованием DNA probes Vysis LSI MYC Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (Abbott Molecular), Vysis LSI BCL2 Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (Abbott Molecular), Vysis LSI BCL6 Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (Abbott Molecular).

В качестве первичных конечных точек мы оценивали частоту достижения ПР и Прогр. В качестве вторичных конечных точек – двухлетняя ОВ и БСВ (в качестве событий учитывались летальный исход от любых причин, Прогр или развитие второй опухоли). При сравнении клинико-лабораторных характеристик использовался тест Манна–Уитни и χ^2 . Для сравнения параметров ОВ и БСВ между двумя группами больных использовали Log-rank тест (Statistica 10).

Результаты

Характеристика больных. Медиана наблюдения за больными составила 10,5 мес (от 0,6 до 77,8 мес). У 12 больными диагностирована HGBL DH, у 6 – ФЛ с агрессивным клиническим течением, наличием транслокаций с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*. В 2 случаях диаг-

нострирована ФЛ 3А цитологической градации с бластоидными морфологическими признаками, в 4 – ФЛ 3В цитологической градации, трое из которых имели признаки гистологической трансформации в ДВККЛ. Клинические характеристики больных HGBL DH и ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2/BCL6* представлены в табл. 3. Группы больных не различались по таким клиническим характеристикам, как возраст, соотношение мужчин и женщин. Большинство больных имели отягощенный соматический статус по шкале ECOG (≥ 2), распространенную стадию заболевания, большое количество экстранодалных очагов поражения (>80%) и вовлечения костного мозга (33–55% случаев), высокую активность ЛДГ (табл. 4).

Морфологическое исследование. Из 12 больных HGBL DH 5 имели морфологические признаки ДВККЛ, 7 – морфологическую картину с промежуточными чертами между ДВККЛ и ЛБ (ВКЛН, согласно классификации ВОЗ 2008 г.) с высокой митотической активностью, признаками апоптоза (рис. 1, см. на цветной вклейке). У больных с ФЛ выявлялись участки диффузного роста (рис. 2, 3, см. на цветной вклейке). Опухолевые клетки характеризовались ядерной экспрессией *c-MYC* (табл. 5, рис. 4, см. на цветной вклейке). У больных HGBL DH уровень экспрессии Ki-67 был значимо выше, чем у больных ФЛ [медиана Ki-67 93% (80–100%; рис. 5, см. на цветной вклейке) против 70% (35–80%), $p=0,0023$].

Цитогенетическое исследование. У 5 больных HGBL DH выявлены транслокации с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL6*, у 7 – *c-MYC* и *BCL2* (рис. 6, см. на цветной вклейке). У больных с ФЛ 3А цитологической градации выявлены реаранжировки генов *c-MYC* и *BCL2*, 3В цитологи-

Таблица 6. Результаты стандартного цитогенетического и FISH-исследования

Морфологический тип роста	FISH	Стандартное цитогенетическое исследование
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	Н/д
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	46-47,XX,t(2;8)(p21;q24),t(2;14)(q21;q32),+3,t(3;?)(q27;?),del(3)(p21),-6,del(6)(q10),add(13)(q33),der(17),del(18)(?p11),add(22)(q13),+1-2mar[20]
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	Н/д
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	46-47,XX,t(2;8)(p21;q24),t(2;14)(q21;q32),+3,t(3;?)(q27;?),del(3)(p21),-6,del(6)(q10),add(13)(q33),der(17),del(18)(?p11),add(22)(q13),+1-2mar [20]
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	Н/д
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	47,XY,+der(X),del(X)(p11),der(4),del(7)(p13),add(8)(q24),ins(12;?)(13;?)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	Н/д
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	Н/д
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	Н/д
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	Н/д
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	Н/д
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	Н/д
ФЛ, трансформированная в ДВККЛ	<i>c-MYC-R/BCL2-R/BCL6-R</i>	33-43,X,-X,add(1)(p?22)?t(1;9)(p22;q11),i(8)(q10),-9,del(10)(q22),12,t(14;18)(q32;q21),add(17)(p?11),der(18)?add(p11),+mar?del(X),+2mar[cp8]/33-43,X,-X,idem,der(1),?der(2),der(3),+mar[3]/46,XX[3]
ФЛ 3А с бластоидной морфологической картиной	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	Н/д
ФЛ 3В, трансформированная в ДВККЛ	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	Н/д
ФЛ 3А с бластоидной морфологической картиной	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	47,XX,?del(1)(q32),add(1qh+)(q&44),add(2)(p25),add(5)(q35),del(6)(p12),add(7)(p22),+12,?t(14;18)(q32;q18)[cp4]/46,XX,1qh+[10]
ФЛ 3В	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	47XY,+Xdel(1)(p36),del(3)(?q23),add(6)(q26),del(6)(q26)ort(6;6)(q26;q26),add(11)(q25)[cp1]/47,XY,+X[10],idem,der(3)del(3)(?q13)[cp12]/47,XY,+12[1]/46,XY[6]
ФЛ 3В	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	Н/д

ческой градации – *c-MYC* и *BCL6* (3 случая); у одной больной с трансформацией ФЛ в ДВККЛ – *c-MYC*, *BCL2* и *BCL6*. Стандартное цитогенетическое исследование выполнено 6 больным, которое выявило комплексные нарушения кариотипа (табл. 6).

Терапевтические подходы и результаты лечения.

Больные HGBL DH получали лечение по следующим протоколам: ЛБ-М-04 с ритуксимабом – 7 больных, R-(DA)-ЕРОСН – 2, СНОР-21±R – 3 больных. В результате терапии СНОР – ПР, сохраняющаяся 66 мес, достигнута у одной больной. Позднее больная погибла от опухоли нелимфатической природы. Двое других больных погибли (один – в результате прогрессирования заболевания после 2 курсов R-СНОР и последующего курса R-ЕРОСН; другой – после 1 курса от осложнений полихимиотерапии). Период наблюдения составил 3,5 и 0,6 мес. Двое больных, которые прошли лечение по программе R-(DA)-ЕРОСН, остаются в ремиссии HGBL DH: один больной достиг ПР после 6 R-(DA)-ЕРОСН, другой – ЧР после 6 R-ЕРОСН, оба получали поддерживающую терапию леналидомидом. Период наблюдения составляет 20,1 и 16 мес соответственно. Из 7 больных, получивших лечение по протоколу ЛБ-М-04 с ритуксимабом, ПР достигнута у 2 больных (период наблюдения 77,8 и 43,1 мес), прогрессирование лимфомы отмечено у 5 больных (только 1 больной жив после лучевой терапии, период наблюдения

составил 16,5 мес). Ауто-ТСК выполнена 4 больным: двум – в ПР (больные живы, сохраняется ремиссия заболевания; период наблюдения составляет 43,1 и 77,8 мес), двум больным – в ЧР. У обоих больных отмечено раннее прогрессирование лимфомы: один пациент погиб после 8,8 мес лечения, другой – жив после локальной лучевой терапии. Таким образом, в группе HGBL DH частота ПР составила 42%, Прогр – 50% соответственно.

Двое из 6 больных ФЛ получили терапию R-СНОР-21 (у обоих выявлен 3В тип ФЛ с фокусами трансформации в ДВККЛ), 4 больных – R-(DA)-ЕРОСН (2 – с ФЛ 3А цитологической градации, 1 – с ФЛ 3В, 1 – с трансформацией ФЛ в ДВККЛ). Протокол R-(DA)-ЕРОСН выбран, принимая во внимание высокий пролиферативный индекс опухолевых клеток, бластоидную морфологическую картину или признаки гистологической трансформации в ДВККЛ.

Терапия по протоколу R-СНОР назначена пациентке 53 лет в другом медицинском учреждении в связи с изначально установленным диагнозом ФЛ. По окончании лечения у больной отмечено прогрессирование заболевания. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России диагноз пересмотрен в пользу ДВККЛ, развившейся в результате трансформации ФЛ. При цитогенетическом исследовании выявлены одновременно транслокации с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2*, *BCL6* в числе множественных нарушений кариотипа,

Таблица 7. Результаты лечения HGBL DH и ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*

Диагноз	Транслокации	Лечение	Ауто-ТСК	Противо-опухольевый ответ	ОВ, мес
ФЛ 3В	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	6-R-DA-EPOCH, 2-R-DHAP	Планируется	Прогр	6,4+ (жив)
ФЛ 3А	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	4-R-DA-EPOCH, 3 R-DHAP	+	ПР	13,6+ (жива)
ФЛ 3В с фокусами ДВККЛ	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	6-R-DA-EPOCH, 2-R-DHAP	-	Прогр	10,6 (умер)
ФЛ 3А	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	6-R-DA-EPOCH	-	ПР	25,6+ (жива)
ФЛ 3В с фокусами ДВККЛ	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	6 R-CHOP-21	-	ПР	5,0 (умер от кровотечения)
ФЛ, трансформированная в ДВККЛ	<i>c-MYC-R/BCL2-R/BCL6-R</i>	6 R-CHOP-21, 1 R-DHAP	-	Прогр	6,9 (умер)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	2 R-CHOP-21, 1 R-EPOCH	-	Прогр	3,5 (умер)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	6 R-CHOP-21	-	ПР	66,0 (умерла от другой опухоли)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	BL-M-04+R (№4), 3 R-DHAP, 1 MACOP-B	-	Прогр	7,0 (умер)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	6 R-EPOCH+поддерживающее лечение леналидомидом	-	ПР	16,0+ (жив)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	A-B(m-NHL-BFM-90), CHOP	-	Прогр	9,0 (умер)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	BL-M-04+R (№6)	+	Прогр	8,8 (умер)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	6-R-DA-EPOCH+поддерживающее лечение леналидомидом	-	ПР	20,1+ (жив)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	BL-M-04+R (№4)	-	Прогр	10,4 (умер)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	BL-M-04+R (№4), терапия второй линии, лучевая терапия	+	Прогр	16,5+ (жив)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	BL-M-04+R (№4)	+	ПР	43,1+ (жив)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL6-R</i>	1 CHOP	-	Умер от осложнений	0,6 (умер)
HGBL DH	<i>c-MYC-R/BCL2-R</i>	BL-M-04+R (№4)	+	ПР	77,8+ (жив)

включая del17p. Терапия второй линии была неэффективна: отмечен дальнейший рост опухоли после курсов R-DHAP, Деха-ВЕАМ, что привело к летальному исходу через 7 мес после установления диагноза. Другой пациент с ФЛ 3В, фокусами гистологической трансформации получил лечение по программе R-CHOP по месту жительства, однако вскоре после окончания последнего курса химиотерапии больной погиб от кишечного кровотечения неуточненной этиологии в ремиссии заболевания (период наблюдения составил 6 мес).

Из 4 больных, которым проведена иммунохимиотерапия по протоколу R-DA-EPOCH, у одной больной с ФЛ 3А достигнута ПР после 6 курсов. Вторая больная с ФЛ 3А достигла ЧР после 4 курсов, далее ей проведено 3 курса R-DHAP, достигнута ПР, выполнена ауто-ТСК с целью консолидации ремиссии. У третьего больного с ФЛ 3В отмечено прогрессирование заболевания после 6 курсов R-DA-EPOCH, 2 курсов R-DHAP. В дальнейшем больной погиб вследствие прогрессирования лимфомы. У четвертого больного ФЛ 3В после 6 курсов R-DA-EPOCH отмечено прогрессирование лимфомы, далее – прогрессирование после 2 курсов R-DHAP. В настоящий момент достигнута хорошая ЧР в результате лечения высокими дозами циклофосфана в сочетании с ниволумабом. Данная терапевтическая комбинация назначена по витальным показаниям в связи с резистентностью к проводимой ранее терапии.

Кроме того, при дополнительном окрашивании антителами к PDL1 выявлено до 50% опухолевых клеток, экспрессирующих лиганд программированной клеточной гибели. Больному планируется проведение ауто-ТСК. Результаты лечения представлены в **табл. 7**.

Таким образом, у больных ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* частота достижения ПР составила 50%, Прогр – 50%, что сравнимо с результатами терапии больных HGBL DH.

Двухлетняя ОВ больных HGBL DH и больных ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* составила 50 и 42% соответственно, $p=0,85$ (**рис. 7**). Двухлетняя БСВ – 33% в обеих группах больных, $p=0,8$ (**рис. 8**). Таким образом, больные ФЛ 3-й цитологической градации с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* имели столь же негативный прогноз, как и больные HGBL DH.

Обсуждение

Реципрокные хромосомные транслокации, которые приводят к перестройке онкогена в локусы генов, кодирующих иммуноглобулины, могут служить иницилирующим механизмом развития В-клеточных лимфом [54]. В частности, транслокация с участием локуса гена *c-MYC* является триггером

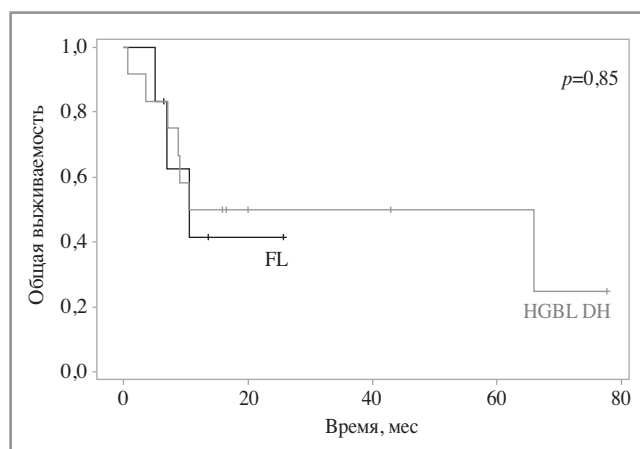


Рис. 7. Общая выживаемость больных HGBL DH и ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*.

развития ЛБ. Кроме того, перестройка гена *c-MYC* может появляться в качестве вторичного онкогенного события, произошедшего в результате опухолевой трансформации других онкогематологических заболеваний: HGBL DH, HGBL NOS, ДВККЛ, Т-лимфобластной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, плазмобластной лимфомы, В-клеточного хронического лимфолейкоза, ФЛ [55–57]. Рearranжировка гена *c-MYC* обычно приводит к более активной пролиферации опухолевых клеток и более клинически агрессивному течению заболевания. HGBL DH характеризуется высокой частотой первичной химиорезистентности заболевания к различным режимам химиотерапии. Зачастую исследования, посвященные ДН лимфомам, включали случаи индолентных лимфом с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* с или без признаков гистологической трансформации заболевания [4, 8, 9, 28–30, 32, 58].

Согласно пересмотренной ВОЗ классификации опухолей лимфатической системы 2017 г., лимфомы с признаками нодулярного роста, несмотря на наличие транслокаций с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*, должны быть отнесены к категории ФЛ [21].

В 2016 г. S. Li и соавт. опубликовали данные, свидетельствующие о том, что прогноз HGBL DH практически не отличается от такового у больных с трансформированной ФЛ с транслокациями *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*, что соотносится с нашими наблюдениями [1, 33, 59, 60]. При обследовании у пациентов обеих групп мы выявили распространенный опухолевый процесс, повышение активности ЛДГ, частое вовлечение экстракраниальных зон и костного мозга. Результаты лечения больных HGBL DH в проведенном нами исследовании не отличались от общемировых.

Несмотря на опубликованные в литературе данные об индолентном клиническом течении ФЛ с транслокациями с участием генов *c-MYC* и *BCL2*, в нашем наблюдении лишь 3 (50%) из 6 больных достигли ПР. Это пациенты с 3А цитологическим типом ФЛ, бластоидной морфологической картиной; одной из пациенток проведена терапия второй линии, ауто-ТСК. Один больной ФЛ 3В, достигший ремиссии после 5 курсов R-CHOP, погиб в ПР от кишечного кровотечения неуточненной этиологии. У двух других больных с ФЛ 3В и *c-MYC*+/*BCL6*+ отмечено прогрессирование после терапии R-DA-EPOCH; у одной больной с triple-hit лимфомой отмечено прогрессирование заболевания после 6 R-CHOP (50% случаев первичного Progr).

Роль ауто-ТСК у больных HGBL DH лимфомой в настоящий момент остается неоднозначной. Lee и соавт., А.М. Petrich

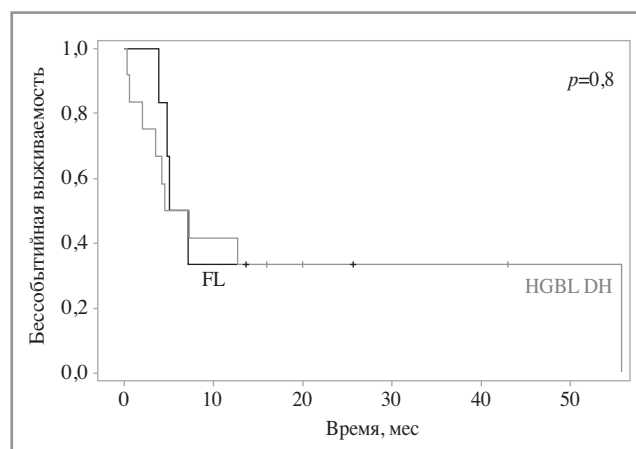


Рис. 8. БСВ выживаемость больных HGBL DH и ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*.

и соавт., J.B. Cohen и соавт. заключили, что наиболее мощным фактором, влияющим на выживаемость больных HGBL DH, является достижение ПР на этапе индукции ремиссии. S. Li и соавт. предположили, что ауто-ТСК имеет преимущество у больных HGBL DH лимфомой, достигших ЧР, в то время как данные А.М. Petrich и соавт., D.J. Landsburg и соавт. и наши собственные свидетельствуют об обратном. В исследование S. Li и соавт. также были включены больные с трансформацией ФЛ в HGBL DH, которая характеризовалась более низкой частотой ПР и более высокими показателями БСВ после проведения ауто-ТСК. В нашем наблюдении проведение ауто-ТСК у больных в ЧР HGBL DH не улучшило прогноз заболевания у 2 больных. Тем не менее, роль ауто-ТСК у больных в ЧР ФЛ, с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* нуждается в дальнейших исследованиях.

Ввиду небольшого объема выборки настоящее исследование имеет некоторые ограничения: мы не смогли установить фактор, влияющий на прогноз ФЛ с транслокациями указанных генов. Кроме того, в нашем наблюдении не было случаев ФЛ 1–2-го цитологического типа, которые, согласно ранее опубликованным данным, могли протекать индолентно. Возможно, клиническое течение ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* зависит от цитологического типа ФЛ, характера роста, индекса пролиферативной активности опухолевых клеток, наличия дополнительных генетических аномалий. Согласно нашим наблюдениям и данным литературы, ФЛ 3В цитологического типа с реаранжировками генов *c-MYC* и *BCL6* имеет сходство патогенеза с ДВККЛ.

Заключение

Случаи, соответствующие морфологическим критериям ФЛ с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6* могут различаться по клиническому течению заболевания от индолентного до крайне агрессивного в зависимости от цитологической градации, пролиферативного потенциала опухолевых клеток. Мы продемонстрировали агрессивно протекающий вариант ФЛ 3-го цитологического типа с реаранжировками генов *c-MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*, который имеет столь же негативный прогноз заболевания, как и HGBL DH. Высокая частота неудач терапии требует разработки новых терапевтических подходов в данной группе больных, оценки роли проведения ауто-ТСК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

К статье А.Е. Мисюриной и соавт. «Роль транслокаций с участием локусов генов *c-MYC/8q24*, *BCL2/18q21* и/или *BCL6/3q27* у больных фолликулярной лимфомой. Ретроспективный анализ данных одноцентрового исследования»

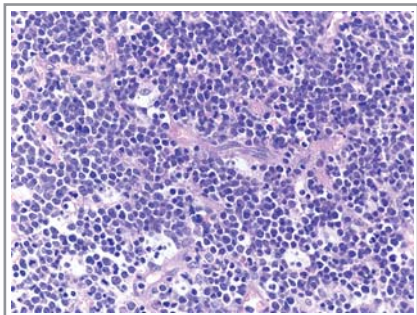


Рис. 1. HGBL DH. Опухоль представлена преимущественно клетками среднего размера с бластоидной структурой хроматина, морфологическими признаками апоптоза, высокой митотической активностью. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

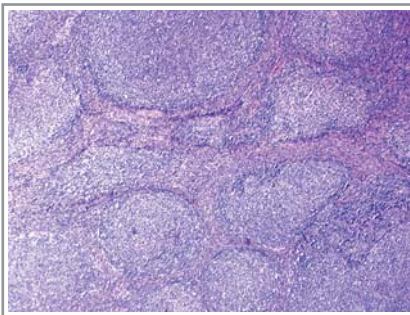


Рис. 2. ФЛ ЗА с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2*. Гистоархитектоника лимфоузла представлена фолликулоподобными структурами с участками фиброзной стромы. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 50.

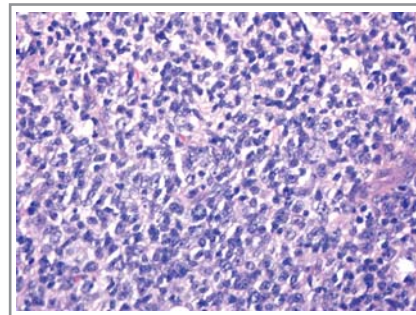


Рис. 3. ФЛ ЗА с транслокациями с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2*. Фолликулоподобные структуры представлены опухолевыми клетками средних и крупных размеров с центроцитоподобными округлоовальными ядрами с бластоидной структурой хроматина. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

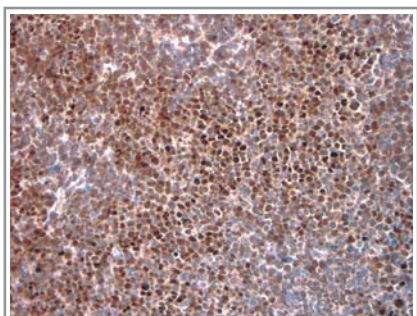


Рис. 4. Опухолевые клетки экспрессируют *c-MYC* (ядерная реакция гетерогенной интенсивности, >60% позитивных клеток). Окрашивание с антителами *c-MYC* (Epitomics, clone Y69). Ув. 200.

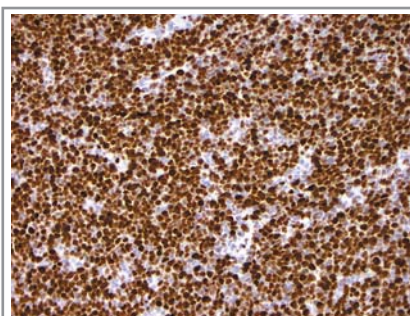


Рис. 5. Опухолевые клетки имеют высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 (90–95% позитивных клеток). Окрашивание антителами к Ki-67. Ув. 400.

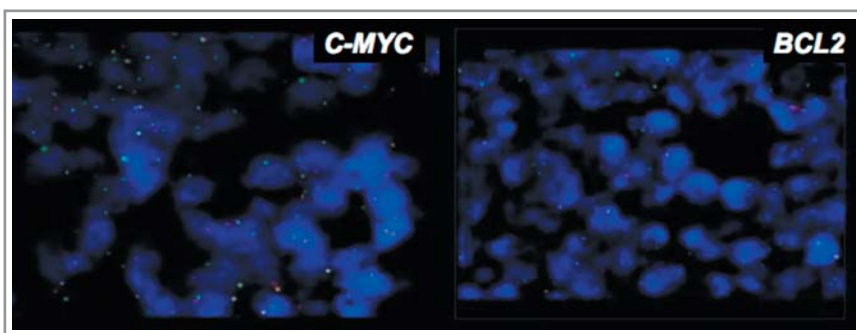
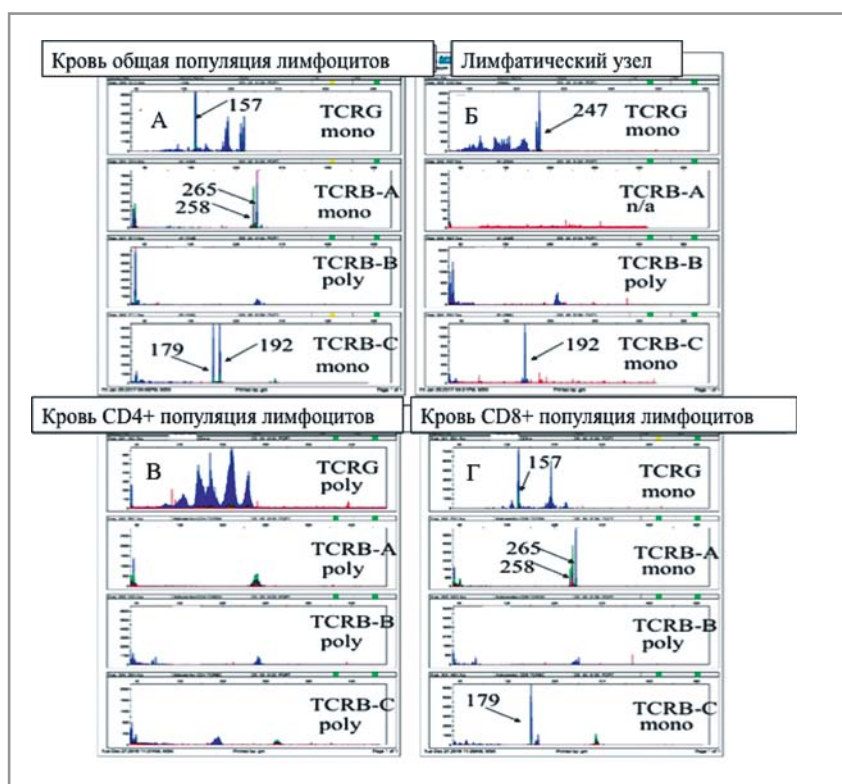


Рис. 6. FISH-исследование выявило транслокации с участием локусов генов *c-MYC* и *BCL2*.

К статье Н.Г. Черновой и соавт. «Молекулярная диагностика ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы»

Рис. 4. Результаты определения Т-клеточной клональности по реаранжировкам генов *TCRG* и *TCRB* у больного АИТА.

А – стрелками указаны моноклональные продукты и их размеры в парах нуклеотидов, выявленные при исследовании общей популяции лимфоцитов периферической крови; Б – стрелками указаны моноклональные продукты и их размеры в парах нуклеотидов, выявленные при исследовании биоптата лимфатического узла; В – CD4⁺ популяция лимфоцитов периферической крови представлена поликлональной картиной; Г – CD8⁺ популяция лимфоцитов периферической крови содержит клональные продукты, которые определялись в общей популяции лимфоцитов периферической крови и отсутствовали в биоптате лимфатического узла.



К статье А.Л. Меликян и соавт. «Клинические особенности и диагностика Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний, протекающих совместно с антифосфолипидным синдромом»

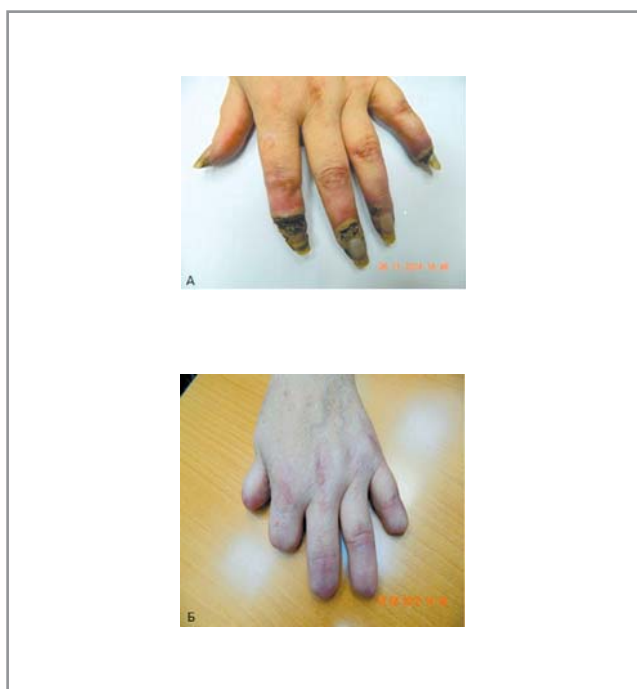


Рис. 1. А – некрозы концевых фаланг пальцев кисти. Б – некрэктомия, формирование культей I–V пальцев левой кисти.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluijn-Nelemans HC, Boerma EJ, Kluijn PM. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood*. 2011;117:2319-31. doi: 10.1182/blood-2010-09-297879
- Мисюрин А.В. Основы молекулярной диагностики онкогематологических заболеваний. *Российский биотерапевтический журнал*. 2016;15(4):18-24 [Misyurin AV. Fundamentals of molecular diagnostics hematological diseases. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2016;15(4):18-24 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-18-24
- Li S, Lin P, Young KH, Kanagal-Shamanna R, Yin CC, Medeiros LJ. MYC/BCL2 double-hit high-grade B-Cell lymphoma. *Advances in anatomic pathology*. 2013;20:315-26. doi: 10.1097/PAP.0b013e3182a289f2
- Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, Ben-Neriah S, Woods R, Steidl C, Dyer MJ, Siebert R, Kuruvilla J, Klasa R, Connors JM, Gascoyne RD, Horsman DE. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 2009;114:2273-9. doi: 10.1182/blood-2009-03-212191
- Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, Moreau A, Garand R, Juge-Morineau N, Gaillard F, Gastinne T, Milpied N, Moreau P, Harousseau JL, Avet-Loiseau H. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. *Haematologica*. 2007;92:1335-42. doi: 10.3324/haematol.11305
- Lin P, Medeiros LJ. High-grade B-cell lymphoma/leukemia associated with t(14;18) and 8q24/MYC rearrangement: a neoplasm of germinal center immunophenotype with poor prognosis. *Haematologica*. 2007;92:1297-301. doi: 10.3324/haematol.11263
- Niitsu N, Okamoto M, Miura I, Hirano M. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia*. 2009;23:777-83. doi: 10.1038/leu.2008.344
- Pedersen MO, Gang AO, Poulsen TS, Knudsen H, Lauritzen AF, Nielsen SL, Gang UO, Norgaard P. Double-hit BCL2/MYC translocations in a consecutive cohort of patients with large B-cell lymphoma - a single center's experience. *European J Hematology*. 2012;89:63-71. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01787.x
- Snuderl M, Kolman OK, Chen YB, Hsu JJ, Ackerman AM, Dal Cin P, Ferry JA, Harris NL, Hasserjian RP, Zukerberg LR, Abramson JS, Hochberg EP, Lee H, Lee AI, Toomey CE, Sohani AR. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *American J Surgical Pathology*. 2010;34:327-40. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181cd3aeb
- Барях Е.А., Мисюрин А.Е., Ковригина А.М., Мисюрин В.А., Кравченко С.К. В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, занимающая промежуточное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта. *Терапевтический архив*. 2015;87(4):91-7 [Baryakh EA, Misyurina AE, Kovrigina AM, Misyurin VA, Kravchenko SK. B-cell lymphoma, unclassifiable, intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. *Therapeutic Archive*. 2015;87(4):91-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587491-97
- Ji M, Jang S, Lee JH, Seo EJ. Double-hit myeloma with IGH/MYC and IGH/CCND1 translocations. *Ann Hematol*. 2013;92(8):1129-31. doi: 10.1007/s00277-012-1668-y
- Hao S, Sanger W, Onciu M, Lai R, Schlette EJ, Medeiros LJ. Mantle cell lymphoma with 8q24 chromosomal abnormalities: a report of 5 cases with blastoid features. *Mod Pathol*. 2002;15:1266-72. doi: 10.1097/01.MP.0000037310.82136.99
- Huh YO, Lin KI, Vega F, Schlette E, Yin CC, Keating MJ, Luthra R, Medeiros LJ, Abruzzo LV. MYC translocation in chronic lymphocytic leukaemia is associated with increased prolymphocytes and a poor prognosis. *Br J Haematol*. 2008;142:36-44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07152.x
- Mohamed AN, Palutke M, Eisenberg L, Al-Katib A. Chromosomal analyses of 52 cases of follicular lymphoma with t(14;18), including blastic/blastoid variant. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2001;126:45-51.
- Horn H, Schmelter C, Leich E, Salaverria I, Katzenberger T, Ott MM, Kalla J, Romero M, Siebert R, Rosenwald A, Ott G. Follicular lymphoma grade 3b is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. *Haematologica*. 2011;96(9):1327-34. doi: 10.3324/haematol.2011.042531
- Bosga-Bouwer AG, van den Berg A, Haralambieva E, de Jong D, Boonstra R, Kluijn P, van den Berg E, Poppema S. Molecular, cytogenetic, and immunophenotypic characterization of follicular lymphoma grade 3B; a separate entity or part of the spectrum of diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma? *Hum Pathol*. 2006;37(5):528-33. doi: 10.1016/j.hum.path.2005.12.005
- Ott G, Rosenwald A, Campo E. Understanding MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: pathogenesis and classification. *Blood*. 2013;122(24):3884-91. doi: 10.1182/blood-2013-05-498329
- Korac P, Dotlic S, Domins M. "Double hit" lymphoma or secondary MYC translocation lymphoma? *Period Biol*. 2012;114(4):527-37. doi: 10.3390/genes8040115
- Macpherson N, Lesack D, Klasa R, Horsman D, Connors JM, Barnett M, Gascoyne RD. Small Noncleaved, Non-Burkitt's (Burkitt-Like) Lymphoma: Cytogenetics Predict Outcome and Reflect Clinical Presentation. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1558-67. doi: 10.1200/JCO.1999.17.5.1558
- Барях Е.А., Мисюрин А.Е., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Кравченко С.К., Магомедова А.У., Зингерман Б.В., Мисюрин Е.Н., Потешкина Н.Г., Лысенко М.А., Воробьев А.И. Клинические особенности и терапия double-hit и double-expressor лимфом. *Современная онкология*. 2016;18(5):22-30 [Baryakh EA, Misyurina AE, Kovrigina AM, Obukhova TN, Kravchenko SK, Magomedova AU, Zingerman BV, Misyurina EN, Poteshkina NG, Lysenko MA, Vorobev AI. Clinical features and therapy of double-hit and double-expressor lymphomas. *Modern oncology*. 2016;18(5):22-30 (In Russ.)].
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2. Lyon: IARC Press, 2017.
- Momose S, Weißbach S, Pischmarov J, Nedeva T, Bach E, Rudelius M, Geissinger E, Staiger AM, Ott G, Rosenwald A. The diagnostic gray zone between Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma is also a gray zone of the mutational spectrum. *Leukemia*. 2015;29(8):1789-91. doi: 10.1038/leu.2015.34
- Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;(1):90-9. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.90
- Campo E. MYC in DLBCL: partners matter. *Blood*. 2015;126(22):2439-40. doi: 10.1182/blood-2015-10-671362
- Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth TF, Bernd HW, Cogliatti SB, Dierlamm J, Feller AC, Hansmann ML, Haralambieva E, Harder L, Hasenclever D, Kühn M, Lenze D, Lichter P, Martin-Subero IJ, Möller P, Müller-Hermelink HK, Ott G, Parwaresch RM, Pott C, Rosenwald A, Rosolowski M, Schwaenen C, Stürzenhofecker B, Szczepanowski M, Trautmann H, Wacker HH, Spang R, Loeffler M, Trümper L, Stein H, Siebert R. Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2419-30. doi: 10.1056/NEJMoa055351
- Li S, Lin P, Fayad LE, Lennon PA, Miranda RN, Yin CC, Lin E, Medeiros LJ. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Modern Pathology*. 2012;25:145-56. doi: 10.1038/modpathol.2011.147
- Cheah CY, Oki Y, Westin JR, Turturro F. A clinician's guide to double hit lymphomas. *Br J Haematol*. 2015;168(6):784-95. doi: 10.1111/bjh.13276
- Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S, Miyamoto K, Kikuchi A, Hyo R, Yakushijin Y, Masaki Y, Fujii S, Hayashi T, Ishigatsubo Y, Miura I. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. *Haematologica*. 2009;94(7):935-43. doi: 10.3324/haematol.2008.005355
- Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, Ahmed M, Rodriguez MA, Hagemaster FB, Fowler N, Wang M, Fanale MA, Nastoupil L, Samaniego F, Lee HJ, Dabaja BS, Pinnix CE, Medeiros LJ, Nieto Y, Khouri I, Kwak LW, Turturro F, Romaguera JE, Fayad LE, Westin JR. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014;166(6):891-901. doi: 10.1111/bjh.12982
- Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, Shah KA, Whyman JD, Lansigan F, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Lee LX,

- Barta SK, Melinamani S, Karmali R, Adeimy C, Smith S, Dalal N, Nabhan C, Peace D, Vose J, Evens AM, Shah N, Fenske TS, Zelenetz AD, Landsburg DJ, Howlett C, Mato A, Jaglal M, Chavez JC, Tsai JP, Reddy N, Li S, Handler C, Flowers CR, Cohen JB, Blum KA, Song K, Sun HL, Press O, Cassaday R, Jaso J, Medeiros LJ, Sohani AR, Abramson JS. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014;124(15):2354-61. doi: 10.1182/blood-2014-05-578963
31. Sun H, Savage KJ, Karsan A, Slack GW, Gascoyne RD, Toze CL, Sehn LH, Abou Mourad Y, Barnett MJ, Broady RC, Connors JM, Forrest DL, Gerrie AS, Hogge DE, Narayanan S, Nevill TJ, Nantel SH, Power MM, Sutherland HJ, Villa D, Shepherd JD, Song KW. Outcome of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas With Concurrent MYC and BCL2 Rearrangements Treated With CODOX-M/IVAC With Rituximab Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *H Sun, Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2015; 15(6):341-8. doi: 10.1016/j.clml.2014.12.015
32. Kanagal-Shamanna R, Medeiros LJ, Lu G, Wang SA, Manning JT, Lin P, Penn GM, Young KH, You MJ, Vega F, Bassett R, Miranda RN. High-grade B cell lymphoma, unclassifiable, with blastoid features: an unusual morphological subgroup associated frequently with BCL2 and/or MYC gene rearrangements and a poor prognosis. *Histopathology*. 2012;61(5):945-54. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04301.x
33. Li S, Saksena A, Desai P, Xu J, Zuo Z, Lin P, Tang G, Yin CC, Seegmiller A, Jorgensen JL, Miranda RN, Reddy NM, Bueso-Ramos C, Medeiros LJ. Prognostic impact of history of follicular lymphoma, induction regimen and stem cell transplant in patients with MYC/BCL2 double hit lymphoma. *Oncotarget*. 2016;7(25):38122-32. doi: 10.18632/oncotarget.9473
34. Christie L, Kernohan N, Levison D, Sales M, Cunningham J, Gillespie K, Batstone P, Meiklejohn D, Goodlad J. C-MYC translocation in t(14;18) positive follicular lymphoma at presentation: An adverse prognostic indicator? *Leuk lymphoma*. 2008;49:470-6. doi: 10.1080/10428190701836845
35. Yano T, Jaffe ES, Longo DL, Raffeld M. MYC rearrangements in histologically progressed follicular lymphomas. *Blood*. 1992;80:758-67.
36. Vafaii P, Shao H. "Double hit" follicular lymphoma with low proliferation index: A unique case and literature review. *Adv Mod Oncol Res*. 2017; 3(2):126-30. doi:10.18282/amor.v3.i3.169
37. Kanda-Akano Y, Nomura K, Fujita Y, Horiike S, Nishida K, Nagai M, Miura I, Nakamura S, Seto M, Iida S, Ueda R, Taniwaki M. Molecular-cytogenetic characterization of non-Hodgkin's lymphoma with double and cryptic translocations of the immunoglobulin heavy chain gene. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(8):1559-67. doi: 10.1080/10428190310001625674
38. Voorhees PM, Carder KA, Smith SV, Ayscue LH, Rao KW, Dunphy CH. Follicular lymphoma with a Burkitt translocation – Predictor of an aggressive clinical course: A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(2):210-3. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128<210:FLWABT> 2.0.CO;2
39. Kanungo A, Medeiros LJ, Abruzzo LV, Lin P. Lymphoid neoplasms associated with concurrent t(14;18) and 8q24/ c-MYC translocation generally have a poor prognosis. *Mod Pathol*. 2006;19(1):25-33. doi: 10.1038/mod pathol.3800500
40. Miao Y, Hu S, Lu X, Li S, Wang W, Medeiros LJ, Lin P. Double-hit follicular lymphoma with MYC and BCL2 translocations: A study of 7 cases with a review of literature. *Hum Pathol*. 2016;58:72-7. doi: 10.1016/j.humpath. 2016.07.025
41. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Can Histologic Transformation of Follicular Lymphoma Be Predicted and Prevented? *Blood*. 2017;130(3):258-66. doi: 10.1182/blood-2017-03-691345
42. Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, Vasishtha M, Messina M, Holmes AB, Ouillette P, Trifonov V, Rossi D, Tabbò F, Ponzoni M, Chadburn A, Murty VV, Bhagat G, Gaidano G, Inghirami G, Malek SN, Rabadan R, Dalla-Favera R. Genetics of Follicular Lymphoma Transformation. *Cell Rep*. 2014;6(1):130-40. doi: 10.1016/j.celrep.2013.12.027
43. Lo Coco F, Gaidano G, Louie DC, Offit K, Chaganti RS, Dalla-Favera R. P53 mutations are associated with histologic transformation of follicular lymphoma. *Blood*. 1993;82(8):2289-95.
44. Sander CA, Yano T, Clark HM, Harris C, Longo DL, Jaffe ES, Raffeld M. P53 mutation is associated with progression in follicular lymphomas. *Blood*. 1993; 82(7):1994-2004.
45. Au WY, Horsman DE, Gascoyne RD, Viswanatha DS, Klasa RJ, Connors JM. The spectrum of lymphoma with 8q24 aberrations: a clinical, pathological and cytogenetic study of 87 consecutive cases. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(3):519-28.
46. Lossos IS, Alizadeh AA, Diehn M, Warnke R, Thorstenson Y, Oefner PJ, Brown PO, Botstein D, Levy R. Transformation of follicular lymphoma to diffuse large-cell lymphoma: alternative patterns with increased or decreased expression of c-myc and its regulated genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99(13):8886-91. doi: 10.1073/pnas.132253599
47. Alhejaily A, Day AG, Feilotter HE, Baetz T, Lebrun DP. Inactivation of the CDKN2A tumor suppressor gene by deletion or methylation is common at diagnosis in follicular lymphoma and associated with poor clinical outcome. *Clin Cancer Res*. 2014;20(6):1676-86. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2175
48. Fitzgibbon J, Iqbal S, Davies A, O'shea D, Carlotti E, Chaplin T, Matthews J, Raghavan M, Norton A, Lister TA, Young BD. Genome-wide detection of recurring sites of uniparental disomy in follicular and transformed follicular lymphoma. *Leukemia*. 2007;21(7):1514-20. doi: 10.1038/sj.leu.2404696
49. Elenitoba-Johnson KS, Gascoyne RD, Lim MS, Chhanabai M, Jaffe ES, Raffeld M. Homozygous deletions at chromosome 9p21 involving p16 and p15 are associated with histologic progression in follicle center lymphoma. *Blood*. 1998;91(12):4677-85.
50. Pinyol M, Cobo F, Bea S, Jares P, Nayach I, Fernandez PL, Montserrat E, Cardesa A, Campo E. p16(INK4a) gene inactivation by deletions, mutations, and hypermethylation is associated with transformed and aggressive variants of non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 1998;91(8):2977-84.
51. Vaidyanathan G, Ngamphaiboon N, Hernandez-Ilizaliturri FJ. Clinical spectrum and prognosis of follicular lymphoma with blastoid transformation: case series and a review of the literature. *Ann Hematol*. 2011;90(8):955-62. doi: 10.1007/s00277-011-1162-y
52. Natkunam Y, Warnke RA, Zehnder JL, Jones CD, Milatovich-Cherry A, Cornbleet PJ. Blastoid/Blastoid Transformation of Follicular Lymphoma: Immunohistologic and Molecular Analyses of Five Cases. *Amer J Surgical Pathology*. 2000;24(4):525-34.
53. Нестерова Е.С., Кравченко С.К., Мангасарова Я.К., Барях Е.А., Мисюрина А.Е., Воробьев В.И., Пластинина Л.В., Чернова Н.Г., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Клясова Г.А., Шевелев А.А., Костина И.Э., Гемдзян Э.Г., Гапонова Т.В., Воробьев А.И. Фолликулярная лимфома. Высокодозная иммунохимиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови: результаты первого проспективного исследования в России. *Терапевтический архив*. 2016;88(7):62-71 [Nesterova ES, Kravchenko SK, Mangasarova YA, Baryakh EA, Misyurina AE, Vorobyev VI, Platinina LV, Chernova NG, Kovrigina AM, Obukhova TN, Klyasova GA, Shevelev AA, Kostina IE, Gemdzhian EG, Gaponova TV, Vorobyev AI. Follicular lymphoma. High-dose immunochemotherapy with autologous blood stem cell transplantation: Results of the first prospective study in Russia. *Therapeutic Archive*. 2016;88(7):62-71 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688762-71
54. Yunis JJ, Soreng AL. Constitutive fragile sites and cancer. *Science*. 1984;226:1199-204.
55. Thangavelu M, Olopade O, Beckman E, Vardiman JW, Larson RA, McKeithan TW, Le Beau MM, Rowley JD. Clinical, morphologic, and cytogenetic characteristics of patients with lymphoid malignancies characterized by both t(14;18)(q32;q21) and t(8;14)(q24; q32) or t(8;22)(q24;q11). *Genes Chromosomes Cancer*. 1990;2:147-58.
56. Offit K, Jhanwar SC, Ladanyi M, Filippa DA, Chaganti RS. Cytogenetic analysis of 434 consecutively ascertained specimens of non-Hodgkin's lymphoma: correlations between recurrent aberrations, histology, and exposure to cytotoxic treatment. *Genes Chromosomes Cancer*. 1991;3:189-201.
57. Karsan A, Gascoyne RD, Coupland RW, Shepherd JD, Phillips GL, Horsman DE. Combination of t(14;18) and a Burkitt's type translocation in B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma*. 1993;10:433-41.
58. Stamatoullas A, Buchonnet G, Lepretre S, Lenain P, Lenormand B, Duval C, Callat MP, Gaulard P, Bastard C, Tilly H. De novo acute B-cell leukemia/lymphoma with t(14;18). *Leukemia*. 2000;14:1960-6.
59. Cohen JB, Geyer SM, Lozanski G, Zhao W, Heerema NA, Hall NC, Nagar VA, Hemminger JA, Jones JA, Porcu P, Christian BA, Baiocchi RA, Maddocks KJ, Flynn JM, Devine SM, Blum KA. Complete response to induction therapy in patients with MYC-positive and double-hit non-Hodgkin lymphoma is associated with prolonged progression-free survival. *Cancer*. 2014; 120(11):1677-85. doi: 10.1002/cncr.28642
60. Boerma EG, Siebert R, Kluin PM, Baudis M. Translocations involving 8q24 in Burkitt lymphoma and other malignant lymphomas: a historical review of cytogenetics in the light of today's knowledge. *Leukemia*. 2009;23(2):225-34. doi: 10.1038/leu.2008.281

Поступила 18.09.2018