

6–75 лет, средний возраст 44 года) с продвинутыми стадиями ХМЛ, получивших алло-ТГСК с миелоаблативным ( $n = 50$ ) или немиелоаблативным ( $n = 16$ ) кондиционированием от совместного родственного ( $n = 20$ ), совместного неродственного ( $n = 28$ ), частично совместимого неродственного ( $n = 18$ ) донора. На момент алло-ТГСК 21 больной находился в фазе акселерации, 22 – во второй или последующей хронической фазе, 23 – в бластном кризе. С момента установки диагноза до выполнения алло-ТГСК прошло в среднем 22 мес (3–171 мес).

**Результаты и обсуждение.** На момент анализа жив 31 больной. Средний срок наблюдения составляет 62 мес (3–203 мес). 10-Летняя общая выживаемость (ОВ) равна 44% (95% ДИ; 30–58%), безрецидивная общая выживаемость (БРВ) –

35% (95% ДИ; 21–49%). При многофакторном анализе не установлено зависимости ОВ и БРВ от следующих факторов: возраста больного, типа и степени совместимости реципиента с донором, источника гемопоэтических стволовых клеток, интенсивности режима кондиционирования и времени с момента постановки диагноза до алло-ТГСК. Факторы, отрицательно влияющие на выживаемость: использование цитомегаловирус (ЦМВ)-отрицательного донора для ЦМВ-положительного реципиента (ОР 3,28; 95% ДИ; 1,44–7,47;  $p = 0,005$ ) и повышенное количество бластов в костном мозге до начала алло-ТГСК (ОР 1,03; 95% ДИ; 1,0–1,05;  $p = 0,02$ ).

**Заключение.** Алло-ТГСК – метод, характеризующийся хорошими долгосрочными результатами у больных с продвинутыми стадиями ХМЛ.

### Результаты лечения миелопролиферативных заболеваний, протекающих с эозинофилией и идиопатического гиперэозинофильного синдрома

И.С. Немченко, А.Г. Туркина, М.А. Соколова, Е.В. Домрачева, А.В. Мисюрин, Е.А. Семенова, А.В. Кохно, О.В. Марголин, Н.Д. Хорошко  
ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** Заболевания, сопровождающиеся эозинофилией, встречаются в практике гематолога крайне редко; при этом, схожесть в ряде случаев клинических проявлений и лабораторных данных при заболеваниях с принципиально различными причинами эозинофилии (пролиферативной в рамках миелоидных опухолей и реактивной в ответ на различные стимулы) значительно усложняет определение терапевтической тактики. В последние годы, благодаря успехам в области молекулярных исследований, из группы заболеваний, обозначаемых согласно классификации ВОЗ как хронический эозинофильный лейкоз/идиопатический гиперэозинофильный синдром, выделили новые нозологические формы – "миелоидные опухоли, ассоциированные с реаранжировками генов *PDGFRA* и *PDGFRB*". Патогенетическим методом лечения, позволяющим быстро достичь полной клинико-гематологической и молекулярной ремиссии, является ингибитор *PDGFRA*- и *B*-тирозинкиназ (ингибитор тирозинкиназ – ИТК) – гливек. Там же, где молекулярные "мишени" для имеющихся в настоящее время ИТК отсутствуют, терапевтический спектр невелик. Основными вариантами лечения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией, по-прежнему остаются препараты интерферона (*IFN $\alpha$* ), гидроксимочевина, полихимиотерапия, кортикостероиды. В настоящей работе представлен собственный опыт лечения больных с гиперэозинофильными синдромами различной этиологии, и дана оценка эффективности вариантов терапии.

**Материалы и методы.** Общее число больных с гиперэозинофилией, получавших лечение в разные годы в ГНЦ – 60 человек. Число больных миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ) составило 33 человека, из них с верифицированными генетическими мутациями – 28 больных (с *FIP1L1-PDGFRA*-аномалией – 23; с *PDGFRB* – 2; с другими цитогенетическими нарушениями – 3). У 5 больных МПЗ было подтверждено результатами аутопсии (молекулярное исследо-

вание для исключения аномалии генов *PDGFRA* и *PDGFRB* на тот момент еще не выполняли). У остальных 27 больных причина эозинофилии, в том числе, генетические аномалии, не установлена, и заболевание рассматривалось как гиперэозинофильный синдром (14 больных обследованы не в полном объеме – без цито- и/или молекулярно-генетического исследования и ПЦР данных за клональность не получено, что дало основания расценивать гиперэозинофильный синдром как идиопатический). Методы лечения: препараты *IFN $\alpha$* , гидроксимочевина, курсы полихимиотерапии (ПХТ: малые дозы цитозара, "5 + 2", AVAMP, COP), кортикостероиды, гливек.

**Результаты и обсуждение.** Эффективность гливека (полный или частичный ответ) составила 92% при *PDGFRA*- и *PDGFRB*-положительных МПЗ и 31% в случаях, где "мишени" гливека не выявлены или не исследованы. Эффективность других методов лечения в зависимости от наличия или отсутствия признаков МПЗ: а) все клональные заболевания и миелопролиферативный вариант гиперэозинофильного синдрома: *IFN $\alpha$*  67%; ПХТ 64%; гидроксимочевина 100% (при развитии гематологической токсичности 3–4-й степени во всех случаях), кортикостероиды – нет эффекта ни в одном случае; б) нет признаков миелопролиферации: *IFN $\alpha$*  100%; ПХТ 75%; кортикостероиды 100%.

**Заключение.** Гливек является высокоэффективным методом терапии *PDGFRA*- и *PDGFRB*-положительных МПЗ, тогда как при отсутствии молекулярных "мишеней" эффект составляет лишь 31%. Вариантом выбора может являться терапия препаратами *IFN $\alpha$* . Терапия гидроксимочевинной позволяет снизить уровень эозинофилов, но всегда сопровождается гематологической токсичностью. Кортикостероиды неэффективны при МПЗ и могут являться косвенным свидетельством миелопролиферативного процесса.

### Факторы, предсказывающие полную ремиссию и рефрактерность к терапии у первичных больных ХЛЛ, получающих режим FCR

Е. А. Никитин<sup>1</sup>, С. А. Луговская<sup>2</sup>, Е.Ю. Варламова<sup>1</sup>, Е.В. Наумова<sup>2</sup>, М.Е. Почтарь<sup>2</sup>, Д.Г. Ксичичина<sup>2</sup>, Т.Н. Обухова<sup>1</sup>, А.Б. Судариков<sup>1</sup>, Б.В. Бидерман<sup>1</sup>, Ю.В. Сидорова<sup>1</sup>, И.Б. Капланская<sup>1</sup>, Е.В. Домрачева<sup>1</sup>, В.Л. Иванова<sup>2</sup>, Л.Г. Ковалева<sup>1</sup>, В.В. Птушкин<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва; <sup>2</sup>Городская клиническая больница им. С.П.Боткина, Москва

**Введение.** Токсичность режима FCR остается проблемой. Оптимальное число циклов FCR неизвестно. Задача исследования – выяснить, возможно ли сокращение объема терапии у больных с ранним полным ответом.

**Пациенты и методы.** В исследование включены первичные больные хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) моло-

же 60 лет и соматически сохранные больные в возрасте от 61 до 70 лет с кумулятивным индексом коморбидности менее 6. Если больной достигал полной МОБ-негативной ремиссии после 2 циклов, проводили еще 2 цикла терапии (всего 4 цикла). У всех остальных больных проводили 6 циклов FCR. С ноября 2008 г. по сентябрь 2011 г. включено 129 первичных боль-

ных ХЛЛ. У 108 (85%) больных были стадии В/С по Binet, у 53 (58%) из 91 – ХЛЛ без мутаций VH-генов, у 69 (58%) из 118 – содержание  $\beta_2M$  выше 4 мг/л; 97 – завершили лечение. До первого цикла от пневмонии умер 1 больной. Сняты с терапии из-за непереносимости ритуксимаба 2 больных; доступны для промежуточной и финальной оценки ответа – 94 больных.

**Результаты и обсуждение.** Эрадикация минимальной остаточной болезни в крови после 2 циклов была достигнута у 19 (20%) из 94 больных, из них у 8 клинический ответ после 2 циклов был полным и они получили еще 2 цикла FCR (всего 4 цикла). При финальной оценке ответа у 3 больных в костном мозге определялась МОБ. Достигли полной ремиссии с эрадикации МОБ 5 больных, не достигли после 2 циклов клинической полной ремиссии (остаточная лимфаденопатия и спленомегалия) 11 из 19 больных. Эти больные получили все 6 циклов терапии. Достигли полной ремиссии с эрадикацией МОБ с ранним ответом 8 из 11 больных. Эра-

дикация МОБ после 2 циклов предсказывала полную ремиссию: 14 (82%) больных из 17 достигли полной ремиссии, по сравнению с 21 (28%) из 75 в оставшейся группе больных ( $p < 0,0005$ ). У 9 больных не получено ответа на терапию, из них у 7 наблюдалась прогрессия, у 1 – стабилизация, у 1 – развитие трансфузионнозависимой парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) после 2 циклов. Рефрактерность к терапии статистически значимо ассоциировалась с делецией p17 ( $p = 0,0001$ ), содержанием  $\beta_2M$  выше 4 мг/л ( $p = 0,02$ ) и аномальным соотношением СЛЦ ( $p = 0,013$ ).

**Заключение.** Наши данные свидетельствуют, что у части больных, даже с ранним ответом, МОБ может выявляться в костном мозге после 4 циклов. Эрадикация МОБ после 2 циклов лучше всего предсказывает достижение полной ремиссии. Сочетанная оценка содержания  $\beta_2M$  и СЛЦ представляет простой и достоверный способ, предсказывающий рефрактерность к терапии.

### "Double-hit" лимфомы

Т.Н. Обухова, Е.А. Барях, Ю.Ю. Лорие, С.А. Черныш, Т.И. Колошейнова, Петрова Г.Д., Е.С. Нестерова, Е.В. Римашевская, А.А. Семенова, А.У. Магомедова, Е.Е. Звонков, Е.Н. Паровичникова, Г.А. Алимова, И.В. Клейна, А.М. Ковригина, И.Б. Капланская, И.А. Воробьев, С.А. Луговская, Н.Н. Тупицын, С.К. Кравченко, Е.В. Домрачева  
ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** Транслокации локуса гена *C-MYC/8q24* являются цитогенетическими маркерами лимфомы Беркитта (ЛБ), но могут выявляться в редких случаях других лимфатических опухолей в качестве вторичного хромосомного нарушения. "Double-hit" лимфомы характеризуются наличием транслокаций *C-MYC* в сочетании с другими транслокациями в повторяющихся точках разрывов, такими как BCL2/18q21, BCL6/3q27 и CCND1/11q13.

**Материалы и методы.** За 12-летний период в лаборатории кариологии ГНЦ "Double-hits" выявлены у 13 больных В-клеточными лимфомами (8 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 37 до 79 лет (средний возраст 59 лет). Стандартное цитогенетическое исследование и исследование методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) выполнено 10 больным, у 3 – только парафиновые блоки были доступны для FISH исследования. Для FISH использовали ДНК-пробы: LSI *C-MYC/IGH*, *cep 8 DF TP*; LSI *C-MYC 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 BAP* и XL *IGK BAP* (MetaSystems).

**Результаты и обсуждение.** У 6 из 8 первичных больных диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфомой (В-ККЛ), у 1 – фолликулярная лимфома (ФЛ), у 1 – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). У 2 больных транслокации *C-MYC* выявлены в рецидиве заболевания (1 – ФЛ, 1 – лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), через 9 лет и 8 мес соответственно от момента ремиссии. У 1 больного с MGUS и 1 больного ММ через 2 и 5 лет соответственно заболевание прогрессировало в *C-MYC+* плазмобластный лейкоз и экстрамедуллярную плазмцитому. У 2 больных диффузной В-ККЛ транслокации *C-MYC* при FISH не выявлялись в дебюте, но обнаружены через 5 и 8 мес в прогрессии заболевания. У 7 больных транслокации *C-MYC* выявлялись в сочетании с перестройками BCL-2 (ДБККЛ – у 4, ОЛЛ – у 2, ФЛ – у 1);

у 3 больных ДБККЛ с BCL-6; у 3 больных (ЛКМЗ – у 1, множественная миелома (ММ) – у 2) с CCND1. Характерные для лимфомы Беркитта (ЛБ) транслокации *C-MYC* с Ig хромосомными партнерами выявлены у 6 больных: IgH/14q32 – у 3, включая сложную транслокацию t(8;11;14)(q24;q13;q32) у больного с экстрамедуллярной плазмцитомой; Ig $\lambda$ /22q11 – у 2, Ig $\kappa$ /2p12 – у 1. У 7 больных были выявлены не встречающиеся при ЛБ транслокации *C-MYC* с не-Ig хромосомными партнерами. У 1 больного диффузной В-ККЛ 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 1 больного ЛКМЗ (~40%). У 9 больных морфологическая и иммунологическая картина соответствовала Беркиттоподобной лимфоме. Во всех случаях клиническое течение характеризовалось быстрой прогрессией, продвинутыми стадиями заболевания, высоким уровнем ЛДГ, экстранодальными очагами поражения и высокой летальностью независимо от интенсивности полихимиотерапии. Медиана выживаемости составила 5,5 мес.

**Заключение.** "Double-hit" лимфомы являются преимущественно экстранодальными агрессивными опухолями с определенными клиническими и морфологическими чертами лимфомы Беркитта; преобладают женщины; средний возраст 59 лет; характеризуются химиорезистентностью и крайне 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.

### Цитогенетическая диагностика лимфатических опухолей

Т.Н. Обухова, Ю.Ю. Лорие, Е.А. Никитин, Е.А. Барях, А.И. Захарова, Е.И. Зубашева, Б.Б. Красильникова, В.И. Воробьев, Е.Е. Звонков, А.У. Магомедова, У.Л. Джулакан, Е.А. Илюшкина, Е.С. Нестерова, Г.А. Алимова, Л.А. Шишигина, И.В. Клейна, М.Л. Коннова, Л.В. Дяченко, Л.А. Гребенюк, И.Б. Капланская, А.М. Ковригина, И.А. Воробьев, Р.С. Самойлова, С.К. Кравченко, Е.В. Домрачева  
ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** В Гематологическом научном центре (ГНЦ) стандартное цитогенетическое исследование и флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с локуспецифическими

и центромерными зондами является неотъемлемой частью диагностики лимфом. Исследуют любую ткань, вовлеченную в опухолевый процесс: кровь, костный мозг, лимфатические