

Больные В-ХЛЛ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	28	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	
Делеция 17p	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Мутации TP 53	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ответ на лечение	-	-	-	-	±	±	±	±	-	-	-	-	±	±	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

больных был ХЛЛ в стадии А с прогрессией, у 29 (74%) – стадии В и у 6 (16%) – стадии С. Больные получали терапию по программам FCR, FCR-Lite и LR. Ответ в рамках данной работы оценивали по критериям IWCLL. Для анализа мутационного статуса гена *TP53* использовали метод FASAY (R. Iggo et al., 1993). Принцип метода заключается в экспрессии мРНК опухолевого *TP53* в специальном штамме *S. cerevisiae*, имеющем ген биосинтеза аденина под контролем *TP53*-зависимого промотора. Для анализа берут опухолевые клетки, выделяют мРНК, синтезируют кДНК, амплифицируют кодирующую последовательность *TP53* и трансфецируют в штамм uIG398. В результате гомологичной рекомбинации кодирующая последовательность попадает в экспрессирующую конструкцию pSS16 и происходит синтез белка p53. Если в результате синтезируется функционально-активный белок p53, то соответствующие дрожжевые колонии бесцветны. Экспрессия мутантного p53 приводит к окрашиванию колоний в красный цвет. Соотношение бесцветных и красных колоний позволяет оценить долю мутантных мРНК гена *TP53* в образце опухолевых клеток. За границу, дискриминирующую случаи В-ХЛЛ с мутациями от таковых без мутаций, в соответствии с данными литературы, было принято 30% красных колоний.

Результаты и обсуждение. Делеция 17p более чем в 10% ядер была выявлена у 9 больных. У 2 из них, число ядер с делецией составило 10 и 13,5% соответственно; у 1 – 23%, у 6 – более 80%. Медиана красных колоний у больных без

мутаций *TP53* составила 9% (разброс 2–29%); у больных с мутациями – 70% (33–96%). С использованием границы в 30% мутации *TP53* идентифицированы у 12 больных. В группе больных с делецией 17p ($n = 9$) мутации были выявлены у 7 больных. У 5 больных с мутациями *TP53* делеции 17p не было. Из других хромосомных нарушений в этой группе у 2 больных имелась делеция 13q, у 1 – трисомия 12 и у 1 – делеция 11q (см. таблицу).

У 10 (26%) больных из 39 ответ на лечение расценивался как неблагоприятный за счет прогрессии на фоне терапии, у 29 – частичная ремиссия. В группе больных с нарушениями *TP53* ($n = 14$) лечение было неэффективным у 8 (57%) больных. Рефрактерность наблюдалась у 5 из 9 больных с делецией 17p, у 3 из 5 больных с мутациями *TP53* без делеции. В группе больных без мутаций и делеции терапия была неэффективна у 2 (8%) из 25 больных.

Заключение. Наше исследование показывает, что мутации *TP53* выявляются у больных ХЛЛ чаще, чем делеция 17p. Мутации ассоциируются с делецией 17p, но могут наблюдаться в отсутствие делеции. Наличие только мутаций *TP53* может быть связано с развитием рефрактерности к терапии с использованием флударабина. При подтверждении полученных закономерностей на большей выборке больных оценка мутаций *TP53* методом FASAY может быть рекомендована в качестве скринингового метода, позволяющего предсказывать рефрактерность к терапии.

Модифицированная программа NHL-BFM-90 в лечении взрослых больных первичными лимфомами кишки

А.А. Сидорова¹, Е.Е. Звонков², А.К. Морозова², С.К. Кравченко², А.У. Магомедова², Е.А. Барях², Т.Н. Обухова²,
Э. Г. Гемджян², В.И. Воробьев², А.М. Кременецкая², А.И. Воробьев²

¹ФГБУ Больница красноярского научного центра СО РАН; ²ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Введение. Первичная лимфома кишки (ПЛК) – редкая и гетерогенная группа экстра nodальных лимфатических опухолей. Чаще всего встречается диффузная В-крупноклеточная лимфома кишки (В-ККЛК) и лимфома Беркитта кишки (ЛБК), значительно реже целиакияассоциированная Т-крупноклеточная лимфома кишки (Т-ККЛК). Выбор терапии определяется нозологической формой и наличием факторов неблагоприятного прогноза. При стандартном режиме терапии диффузной В-ККЛК по схеме CHOP/RCHOP общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость составляет от 40 до 60%. Работы по интенсификации полихимиотерапии (ПХТ) у этой группы больных не многочисленны и противоречивы. Эффективность ПХТ у взрослых больных ЛБК и целиакияассоциированной Т-ККЛК оценить сложно из-за малого числа наблюдений описанных в литературе. Целью исследования явилась оценка эффективности и токсичности модифицированной программы mNHL-BFM-90 у взрослых больных ПЛК.

Материалы и методы. С августа 2004 г. по февраль 2012 г. на лечение по программе mNHL-BFM-90 было принято 28 больных ПЛК в возрасте от 15 до 59 лет (средний возраст 34 года). У 18 (64%) больных выявлена диффузная В-ККЛК, у 9 (32%) – ЛБК, у 1 (4%) – целиакияассоциированная Т-ККЛК. У 15 (54%) больных выявлено вовлечение толстой кишки, у 7 (25%) – илеоцекального угла, у 6 (21%) – тонкой кишки. Факторы неблагоприятного прогноза (1 фактор и более) выявлены у всех больных. Согласно классификации Lugano, стадия

IE установлена у 3 (11%) больных, стадия IIE – у 20 (71%), стадия IIIE – у 3 (11%), стадия IVE (сочетанное поражение кишки и миндалины – 1, кишки и оболочек мозга – 1) – у 2 (7%) больных. Повышение концентрации ЛДГ отмечено у 11 (39%), В-симптомы – у 13 (46%) больных. Размер опухоли превышал 10 см у 16 (57%) больных. Резекция пораженной кишки до поступления в клинику проведена 22 (79%) больным. Всем больным проведено от 4 до 6 курсов ПХТ по программе mNHL-BFM-90. Больному целиакияассоциированной Т-ККЛК после 6 курсов mNHL-BFM-90 выполнена высокодозная химиотерапия по схеме BEAM с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови.

Результаты и обсуждение. Из 18 больных диффузной В-ККЛК у 15 (83%) больных достигнута полная ремиссия, у 2 больных опухоль прогрессировала сразу после окончания лечения, что послужило причиной смерти больных; 1 больной умер от септических осложнений после 2-го курса ПХТ. При среднем сроке наблюдения 38 мес (2–108 мес) общая и безрецидивная выживаемость составила 83% и 100%. Из 9 больных ЛБК полная ремиссия достигнута у 9 (100%) больных. Общая и безрецидивная выживаемость составила 100% при среднем сроке наблюдения 65 мес (9–108 мес). У больного целиакияассоциированной Т-ККЛК сохраняется ремиссия заболевания в течение 4 мес.

Заключение. ПХТ по программе mNHL-BFM-90 показала универсально высокую эффективность в гетерогенной группе больных ПЛК.

Показатели состояния эндотелия и гемостаза после многократного и однократного введения L-аспарагиназы

О.Ю. Скольская, С.Г. Владимирова, Л.Н. Тарасова, В.В. Черепанова
ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

Введение. Целью работы явилось сравнение показателей состояния эндотелия и плазменного гемостаза у боль-

ных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) при терапии L-аспарагиназой.