

## Сравнительный анализ результатов лечения хронического лимфолейкоза по программам R-FC и RB

Волошин С.В., Шмидт А.В., Шуваев В.А., Кувшинов А.Ю., Чубукина Ж.В., Фоминых М.С., Гарифуллин А.Д., Ряднова Г.М., Литвинская Е.В., Абдулкадыров К.М.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

**Введение.** Появление новых программ терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) привело к улучшению результатов лечения. Увеличилось количество больных, у которых достигнута полная ремиссия заболевания.

**Цель работы.** Сравнить результаты лечения больных ХЛЛ по программам R-FC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид) и RB (ритуксимаб, бендамустин) в 1-й линии терапии.

**Материалы и методы.** В 1-й группе (R-FC) было 19 больных, во 2-й группе (RB) – 9 больных. Применяли стандартные схемы введения препаратов. Оценка результатов лечения проводили по критериям IWCLL 2008. Наличие остаточного

опухолевого клона определяли методом проточной цитометрии.

**Результаты и обсуждение.** В 1-й группе частота ответа составила 84%: полная ремиссия (ПР) достигнута у 7 больных, частичная ремиссия (ЧР) – у 9 больных; во 2-й группе – 100% (ПР – у 5, ЧР – у 4) ( $p = 0,09$ ). У больных с ПР оценена МОБ: в 1-й группе – 1 МОБ-негативный больной, во 2-й группе – 3 больных ( $p = 0,03$ ).

**Заключение.** Химиотерапия по программе RB эффективнее, чем R-FC, в лечении больных ХЛЛ в 1-й линии терапии и позволяет добиться более полной эрадикации опухолевого клона.

## rs1625895 в прогнозировании эффективности R-СНОР терапии у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Березина О.В., Максимов В.Н., Овчинников В.С.

ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН; ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

**Введение.** Полиморфизм 6-го интрона гена *TP53*, заключающийся в замене гуанина на аденин в позиции 13494 (IVS6+62G>A, *rs1625895*), может существенно изменять "дозу" гена, тем самым влияя на его активность.

**Цель работы.** Изучить ассоциацию *rs1625895* с эффективностью терапии по протоколу R-СНОР у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (В-ККЛ).

**Материалы и методы.** Группу исследования составили 106 больных диффузной В-ККЛ, получивших 6–8 курсов терапии по протоколу R-СНОР. Из них 66 мужчин и 40 женщины, средний возраст –  $52,5 \pm 11,8$  года. У 80% имелись

продвинутые стадии заболевания (III и IV). Исследование *rs1625895* проводили методом ПЦР-ПДРФ.

**Результаты.** Получены данные о большей эффективности терапии у лиц, имеющих редкий аллель А, в сравнении с пациентами, имеющими генотип G/G по показателям частота ремиссии ( $p = 0,039$ ) и общая 5-летняя общая выживаемость ( $p = 0,014$ ).

**Заключение.** Генотип G/G полиморфизма *rs1625895* гена *TP53* ассоциирован с высокой вероятностью неудачи терапии по протоколу R-СНОР у больных диффузной В-ККЛ и может быть использован в качестве одного из маркеров для отбора лиц, нуждающихся в интенсификации лечения.

## Отдаленные результаты лечения иматинибом больных хроническим миелолейкозом в реальной клинической практике

Высоцкая Л.Л., Голенков А.К., Трифонова Е.В., Митина Т.А., Луцкая Т.Д., Черных Ю.Б., Катаева Е.В., Дудина Г.А., Яздовский В.В., Филимонов А.Ю., Бурдакова Ю.А.

ГБУЗ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Введение.** Молекулярно-направленная терапия хронического миелолейкоза (ХМЛ) иматинибом (ИМ) позволяет достигнуть длительной общей выживаемости (ОВ) и безрегрессивной выживаемости (БПВ) в реальной клинической практике.

**Цель работы.** Оценка эффективности лечения ИМ больных ХМЛ в реальной клинической практике по отдаленным результатам.

**Материалы и методы.** В научную оценку включена группа из 44 больных ХМЛ в ранней хронической фазе (РХФ), получающих ИМ в условиях реальной клинической практики. Рекомендуемая доза ИМ на момент начала терапии была 400 мг в сутки, однако реально принимаемая средняя суточная доза составила 320 мг. Проанализированы ОВ, БПВ

через 5 и 8 лет от начала лечения ИМ, определяемые стандартными статистическими методами.

**Результаты.** Из 44 больных, находящихся в РХФ к 5 годам лечения ИМ, был жив 41 (93,2%). Причиной смерти 3 (6,8%) больных стала не прогрессия ХМЛ. Таким образом, 5-летняя ОВ, равная БПВ, составила 93,2%. После 8 лет терапии ИМ живы 35 (79,5%) больных. Из 44 пациентов умерли 9 (20,5%) человек, из них 5 (11,4%) – по причине прогрессии заболевания (3 пациента – до фазы акселерации, 2 – blastного криза), 4 – по другим причинам, не связанным с ХМЛ. Таким образом, 8-летняя ОВ, равная БПВ, составила 79,5%.

**Заключение.** Наше исследование показало высокую эффективность ИМ в лечении ХМЛ по отдаленным результатам лечения в реальной клинической практике.

## CD5-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома, протекающая "под маской" лимфомы из клеток мантийной зоны

Гаврилина О.А., Звонков Е.Е., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Обухова Т.Н., Ковригина А.М., Сидорова А.А., Фирсова М.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Москва

**Введение.** CD5-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ) встречается крайне редко и

обычно характеризуется агрессивным клиническим течением.

**Цель работы.** Представлен клинический случай CD5<sup>+</sup> диффузной В-ККЛ с генерализованным поражением, протекающей "под маской" лимфомы из клеток мантийной зоны.

**Материалы и методы.** Пациент 64 лет в июле 2013 г. обратился с жалобами на потливость, снижение массы тела, лихорадку до фебрильных значений, увеличение шейных лимфатических узлов и жидкий стул до 5–6 раз за сутки в течение 6 мес. При поступлении выявлены увеличение миндалин с почти полным смыканием, массивная периферическая, внутригрудная и внутрибрюшная лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия. По данным ФГДС обнаружено инфильтративно-язвенное поражение пищевода и желудка, двенадцатиперстной кишки, а при колоноскопии – генерализованное поражение толстой кишки по типу лимфоматоидного полипоза. Выявлено поражение костного мозга (В-клеточная клональность), моноклональная секреция М ламбда (27,1 г/л) и белка Бенс-Джонса ламбда (0,1 г/л) в сыворотке, умеренное повышение ЛДГ – до 546 ЕД/л. Клинически заболевание напоминало течение лимфомы из клеток мантийной зоны, однако по данным иммуногистохимического исследования лимфатического узла опухолевые клетки CD20<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD10<sup>+</sup>, MUM.1<sup>+</sup>, CyclinD1<sup>+</sup>, SOX11<sup>+</sup>, Ki-67 составил 50%. При цитогенетическом исследовании t(11; 14) не выявлено, кариотип: 48, XY, +3,+mar?i (18)(q10)? Учитывая клиническое

течение заболевания, принято решение применить схему терапии R-ЕРОСН/R-НМА с заготовкой стволовых клеток крови и последующей высокодозной консолидацией (курс R-ВЕАМ с ауто-ТСКК).

**Результаты.** После 2 курсов R-ЕРОСН/R-НМА получена полная ремиссия заболевания, в том числе молекулярная, по данным исследования В-клеточной клональности биоптата желудка, тонкой кишки, толстой кишки, костного мозга. В дальнейшем проведено еще 2 курса ПХТ R-ЕРОСН/R-НМА, собрано  $4,5 \cdot 10^6/\text{кг}$  CD34<sup>+</sup>-клеток и выполнена ауто-ТСКК с кондиционированием по схеме R-ВЕАМ. Переносимость терапии удовлетворительная. Срок наблюдения составил 5 мес, терапия завершена 1 мес назад (декабрь 2013 г).

**Заключение.** Дифференциальный диагноз CD5<sup>+</sup> диффузной В-ККЛ и лимфомы из клеток мантийной зоны требует обязательного проведения иммуногистохимического и цитогенетического исследования. Впервые примененная схема R-ЕРОСН/R-НМА с высокодозной консолидацией и ауто-ТСКК показала высокую эффективность в скорости и глубине достижения полной ремиссии при минимальной токсичности у больного старше 60 лет с генерализованной, прогностически неблагоприятной диффузной В-ККЛ. Планируется проведение пилотного исследования этой схемы у больных диффузной В-ККЛ.

## Оценка гемограмм при истинной полицитемии и симптоматических эритроцитозах

Гайдукова С.Н., Ткаченко Е.В., Бублий Ю.С.

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, Украина, Киев

**Цель работы.** Изучить особенности периферического звена кроветворения при истинной полицитемии (ИП) и симптоматических эритроцитозах (СЭ).

**Материалы и методы.** Проанализированы 32 гемограммы больных (18 мужчин и 14 женщин) ИП (1-я группа наблюдения). Гемограммы изучены у больных ИП в эритремической стадии на момент установления диагноза до проведения цитостатической терапии. 2-ю группу наблюдения составили 52 пациента (30 мужчин и 22 женщины), состояние периферической крови у которых было расценено как абсолютный СЭ. Контрольную группу составили 35 первичных доноров.

**Результаты.** У некоторых больных ИП заболевание протекает только с эритроцитозом, а другие характерные изме-

нения периферической крови, такие как лейкоцитоз и/или тромбоцитоз, могут отсутствовать. У больных 1-й группы выявлены статистически значимые различия (увеличение) по ряду показателей гемограммы – количеству тромбоцитов, лейкоцитов, эозинофилов, моноцитов по сравнению с аналогичными показателями у больных 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Выявлены и статистически значимые различия показателя СОЭ ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Картина периферической крови при ИП определяется стадией развития заболевания. Изменения показателей периферической крови при ИП и СЭ могут иметь дифференциально-диагностическое значение только в комплексе с показателями других методов исследования и клиническими данными.

## Влияние генетических аномалий на общую выживаемость у больных множественной миеломой

Гарифуллин А.Д., Мартынкевич И.С., Волошин С.В., Шмидт А.В., Кувшинов А.Ю., Шуваев В.А., Фоминых М.С., Стельмашенко Л.В., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М.

ФГБУ Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА, Санкт-Петербург

**Введение.** Использование современных протоколов лечения больных множественной миеломой (ММ) с применением ингибиторов протесом, иммуномодуляторов, высокодозной химиотерапии диктует необходимость поиска новых прогностических генетических маркеров.

**Цель работы.** Оценить частоту встречаемости генетических аберраций и их влияние на общую выживаемость (ОВ) у больных ММ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 103 больных ММ. Цитогенетический анализ клеток костного мозга выполняли по стандартной GTG-методике. При исследовании методом FISH использовали ДНК-зонды: *LSI*

*13(RB1)13q14*, *IGH/CCND1*, *IGH/FGFR3*, *LSI Tp53(17p13.1)* (Abbott).

**Результаты.** Генетические аберрации выявлены у 28 (27,2%) больных: при цитогенетическом анализе – у 5 (4,8%), при FISH – у 16 (15,5%); у 7 (6,7%) больных нарушения были комплексными. Медиана ОВ у больных с генетическими аберрациями составила 23,6 мес по сравнению с 43,2 мес у больных без генетических аберраций.

**Заключение.** Наличие хромосомных нарушений негативно влияет на длительность ОВ больных ММ. FISH-анализ позволяет повысить выявляемость высокоспецифичных генетических маркеров, играющих важную роль в диагностике и определении прогноза при ММ.